

La Réaction de Kottmann

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 20 Mars 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HELLUY (Joseph-Marie-René)

Ancien Externe des Hôpitaux
Préparateur de Médecine expérimentale et de Pathologie générale
Diplômé d'Hygiène et de Bactériologie

né le 15 avril 1911, à Lunéville (Meurthe-et-Moselle)

Examinateurs de la Thèse :	{	MM. PERRIN, Professeur	Président.
		RICHON, Professeur	Juges.
		SIMONIN, Agrégé.	
		MELNOTTE, Agrégé	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
28, Rue de Solignac
1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

La Réaction de Kottmann

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 20 Mars 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HELLUY (Joseph-Marie-René)

Ancien Externe des Hôpitaux
Préparateur de Médecine expérimentale et de Pathologie générale
Diplômé d'Hygiène et de Bactériologie

né le 15 avril 1911, à Lunéville (Meurthe-et-Moselle)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. PERRIN, Professeur	Président.
		RICHON, Professeur	Juges.
		SIMONIN, Agrégé	
		MELNOTTE, Agrégé	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
28, Rue de Solignac
1935

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\odot$

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, $\star$, I $\odot$; WEISS, O $\star$, I $\odot$;
BOUIN, O $\star$, I $\odot$; ANCEL, $\star$, I $\odot$; GARNIER, $\star$, I $\odot$; MACÉ, $\star$, I $\odot$;
P. PARISOT, O $\star$, I $\odot$; DUFOUR, $\star$, I $\odot$; G. THIRY, $\star$, I $\odot$.

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O $\star$, I $\odot$.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\odot$.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRELICH, $\star$, I $\odot$.
Physiologie	M. M. LAMBERT, $\star$, I $\odot$.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. A. FRUHINSHOLZ, O $\star$, I $\odot$.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, $\star$, I $\odot$.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, $\star$, I $\odot$.
Histologie	M. R. COLLIN, $\star$, I $\odot$.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, $\star$, I $\odot$.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I $\odot$.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, $\star$, I $\odot$.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, $\star$, I $\odot$.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C $\star$, I $\odot$.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\odot$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I $\odot$.
Hydrologie	M. SANTENOISE, $\star$, A $\odot$, $\otimes$.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, $\star$, I $\odot$.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\odot$.
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, $\star$, I $\odot$.
	M. WATRIN, $\star$, I $\odot$.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Clinique des maladies tuberculeuses	M. M. PERRIN, $\star$, I $\odot$, professeur.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A $\odot$, agrégé.
Clinique gynécologique	M. P. SIMONIN, A $\odot$, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, $\star$, I $\odot$, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A $\odot$, agrégé.
Propédeutique dermatologique	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\odot$, professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, $\star$, I $\odot$, prof. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$, ag. l.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, $\star$, I $\odot$, ch. du c., ag. l.
Obstétrique	M. JOB, $\star$, I $\odot$, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, $\star$, A $\odot$, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. DROUET, A $\odot$, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Education physique (1)	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A $\odot$, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, A $\odot$, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMERAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. MERKLEN, A $\odot$.	MM. POURSIÈS.	MM. GUILLEMIN, A $\odot$.
FLORENTIN.	MELNOTTE, O $\star$.	ABEL, $\star$, A $\odot$.
BODART.	MUTEL, $\star$, I $\odot$.	DROUET, A $\odot$.
CHALNOT.	VERMELIN, $\star$, A $\odot$.	SIMONIN, A $\odot$.
WOLFF.		

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, $\star$, I $\odot$; S. RÉMY, I $\odot$; BUSOUEY, I $\odot$;
M. FAIRISSE, I $\odot$; BINET, $\star$, I $\odot$; BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$; LAMY, $\star$, I $\odot$.

M. E. TRIBOLET, I $\odot$, Secrétaire

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.



A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

AUX MIENS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR M. PERRIN

Professeur de Thérapeutique
Médecin de l'Hôpital-Sanatorium Villemin
Chevalier de la Légion d'honneur

A mes Juges

M. LE PROFESSEUR L. RICHON

Professeur de Clinique médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. SIMONIN

Professeur de Médecine expérimentale et de Pathologie générale
Médecin de l'Hôpital-Sanatorium Villemin

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MELNOTTE

Médecin-Commandant
Officier de la Légion d'honneur

PRÉFACE

Arrivé au terme de nos études, c'est avec un grand plaisir que nous voulons nous acquitter du plus agréable des devoirs : celui de remercier publiquement tous ceux qui ont contribué à notre formation générale et médicale.

Monsieur le Professeur Maurice PERRIN, qui n'a pas cessé de nous témoigner sa sympathie depuis notre passage comme externe dans son service; il nous fait aujourd'hui le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous lui en sommes profondément reconnaissant.

Monsieur le Professeur RICHON, dont nous avons admiré l'extrême dévouement à ses malades. C'est dans son service et sous sa direction que nous avons pu acquérir le sens clinique indispensable au médecin. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé SIMONIN, qui nous a largement ouvert l'entrée de son service et nous a toujours réservé l'accueil le plus bienveillant. Il a bien voulu nous choisir comme préparateur dans son laboratoire. Il a été l'inspirateur et le guide éclairé de cette thèse. C'est avec joie que nous le prions d'accepter ce témoignage de vive reconnaissance et de respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé MELNOTTE, dont la haute valeur scientifique a été pour nous un précieux exemple au cours de recherches parfois décevantes. Nous avons suivi avec plaisir ses leçons magistrales et ses savantes cliniques. Nous le prions d'accepter l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

Nous tenons également à dire nos sentiments de respect et d'attachement à tous nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux et spécialement à ceux sous la direction de qui nous avons accompli nos années d'externat : Messieurs les Professeurs JACQUES, ANDRÉ, MICHEL, V. DE LAVERGNE. SPILLMANN, Monsieur le Professeur Agrégé DROUET.

Nous serions ingrat, enfin, si nous n'unissions pas dans une même pensée de reconnaissance et d'admiration nos très chers et vénérés Professeurs de l'Institution Saint-Pierre Fourier, de Lunéville et de l'Ecole Saint-Sigisbert, de Nancy.

INTRODUCTION

On a proposé de nombreuses méthodes d'appréciation de l'activité thyroïdienne: la mesure du quotient respiratoire, celle du métabolisme basal, les épreuves à l'adrénaline de GÖTSCH, par voie sous-cutanée, de CZEPAL, par voie intraveineuse, l'épreuve à l'atropine de STERNBERG, d'autres encore.

En 1920, KOTTMANN, de Berne, décrivait une autre réaction qui paraissait plus précise que les précédentes et spécifique, pensait-il, de la sécrétion thyroïdienne. Par sa simplicité, la méthode proposée devait, semblait-il, rapidement supplanter toutes les autres, et notamment la recherche du métabolisme basal toujours si compliquée et si imprécise, et cependant presque seule employée.

Or, si on lit les appréciations des cliniciens qui eurent recours à ce mode d'investigation, on est frappé de leurs multiples contradictions: les uns considérant la réaction de KOTTMANN comme un test précieux, les autres lui déniaient toute valeur.

Sur les conseils de Monsieur le Professeur SIMONIN, nous avons alors décidé de rechercher les raisons de ces discordances et de faire le point. Mais il était nécessaire, auparavant, de discuter minutieusement des conditions d'exécution de cette réaction en

raison même des multiples variantes décrites par les auteurs. Nous avons donc adopté le plan suivant.

Dans un premier chapitre, nous donnons, en les discutant, une rapide esquisse des diverses interprétations du mécanisme de la réaction de KOTTMANN.

Nous décrivons ensuite une des techniques les plus fréquemment employées de cette réaction, et nous en discutons, expériences à l'appui, tous les temps.

Dans un troisième chapitre, nous étudions les modifications de la réaction de KOTTMANN en fonction, non plus des conditions techniques, mais des « qualités » du sérum dans divers états physiologiques et pathologiques, et principalement en cas de dysfonctionnement thyroïdien.

Nous analysons enfin les appréciations de tous les auteurs sur la valeur et l'utilité de la réaction de KOTTMANN, et nous terminons sur une synthèse de tous ces renseignements faite à la lumière de nos expériences personnelles.

Nous n'avons certes pas la prétention de régler définitivement une question si discutée; nous pensons cependant fournir une contribution intéressante à son étude, puisque nous appuyons cette thèse sur plus d'un millier de réactions de KOTTMANN, réalisées en trois ans au laboratoire de Médecine Expérimentale et de Pathologie Générale de la Faculté de Médecine de Nancy.

CHAPITRE PREMIER

MÉCANISME

En 1920, dans une étude sur le corps thyroïde, KOTTMANN disait que la sécrétion interne de cette glande influence l'état colloïdo-chimique du plasma sanguin, et il prétendait pouvoir en mettre les modifications en évidence de la façon suivante: il ajoutait au sérum à étudier de l'iodure de potassium et du nitrate d'argent. Il exposait le tout à la lumière et y ajoutait ensuite de l'hydroquinone. Ce mélange final, opalescent et de teinte jaune-verdâtre, virait plus ou moins rapidement, suivant l'état du sérum, vers le brun foncé ou le noir.

Les diverses phases de cette réaction ressemblent de très près, comme n'ont pas manqué de le faire remarquer les auteurs, aux phénomènes successifs qui constituent la photographie: le sérum et les colloïdes qu'il contient sont l'analogue de la plaque de gélatine; le bromure d'argent se voit remplacé par de l'iodure d'argent, né de la réaction du nitrate d'argent sur l'iodure de potassium; l'exposition à la lumière, enfin, c'est le mûrissement de la plaque, c'est-à-dire l'augmentation de la grosseur des particules colloïdes, dont l'hydroquinone va révéler l'intensité.

Mais cette comparaison grossière ne suffit évidemment pas à nous faire comprendre de façon très précise le mécanisme de la réaction de KOTTMANN; elle n'explique pas, en particulier, les variations de résultats quant au degré et à la vitesse du brunissement. Aussi croyons-nous utile de rappeler ici les idées de KOTTMANN sur le principe de cette réaction.

Après avoir mis en évidence les rapports qui lient l'état des colloïdes du sérum et le métabolisme du fer chez les femmes enceintes, KOTTMANN fit des recherches sur le corps thyroïde dont il décrivit la grosse influence sur le métabolisme de l'iode et sur l'état colloïdo-chimique du sérum.

Or, cet état des colloïdes du sérum, dont le degré de dispersion varie suivant les sujets — c'est-à-dire dont les micelles sont plus ou moins fines et plus ou moins nombreuses — influe à son tour sur l'état de dispersion de l'iodure d'argent qui se forme au cours de la réaction de KOTTMANN, c'est-à-dire sur l'intensité et la vitesse de la réaction qui est ainsi fonction de la taille des particules colloïdales du sérum.

Examinons ainsi, par exemple, le cas d'un sérum de basedowien: ce sérum, traité suivant la technique de KOTTMANN, brunit lentement, car la réduction des sels d'argent est peu rapide, en raison de la grande finesse — donc de la faible photosensibilité — des particules colloïdes: ce qui prouve le fort pouvoir de dispersion de ce sérum.

La sensibilité à la lumière de l'iodure d'argent serait donc, en quelque sorte, le miroir de l'état colloïdal du sérum.

Ainsi, dans cette réaction, il y aurait bien un processus chimique d'une part, caractérisé par la réduction de l'iodure d'argent en sous iodure d'abord, puis en argent métallique libre sous l'influence de l'hydroquinone, ce qui explique le brunissement du mélange. Mais il y aurait aussi d'autre part des phénomènes colloïdaux, puisque la vitesse de réduction serait fonction de l'état des colloïdes du sérum, de leur finesse et de leur nombre: en un mot, du pouvoir de dispersion du sérum.

KOTTMANN précisa d'ailleurs lui-même cette notion un peu simpliste: il montra, en effet, que si le pouvoir de dispersion du sérum varie bien dans les dysfonctionnements thyroïdiens et en particulier dans les cas d'hyper et d'hypothyroïdie, la réaction ne permettait pas, cependant, d'en mesurer directement le degré.

Pour bien comprendre le mécanisme de ce test, il faudrait, en effet, faire un rapide rappel de chimie colloïdale: on sait qu'un colloïde peut en influencer un autre, et qu'en particulier, dans certaines conditions, une suspension colloïdale, prête à flocculer, peut être maintenue dans son état primitif si on la met en présence d'une autre suspension qui agit ainsi par son pouvoir dit « protecteur ». De même dans certains cas, en faisant intervenir ce même pouvoir, il est possible d'obtenir une suspension colloïdale avec une substance qui ne pourrait pas en donner de stable.

Ce sont ces notions qui éclairent les idées de KOTTMANN. Ce n'est pas tant, en effet, le pouvoir de dispersion du sérum qui serait à envisager, mais bien son pouvoir protecteur — évidemment lié au premier —.

En suivant la technique de KOTTMANN, on pourrait ainsi étudier le pouvoir de dispersion d'un sérum en étudiant son pouvoir protecteur sur une suspension colloïdale d'iodure d'argent, dont il neutralise la tendance des micelles à se réunir en particules plus grosses; on utilise alors la propriété photosensible de ces sels: les particules colloïdales d'iodure d'argent étant d'autant moins sensibles à la lumière qu'elles sont plus petites.

Nous pouvons d'ailleurs trouver d'autres arguments en faveur de cette thèse: nous savons, en effet, l'action des électrolytes sur les suspensions colloïdales qu'ils font flocculer. Nous savons aussi que les électrolytes n'ont pas tous le même pouvoir précipitant; ainsi, par exemple, une petite quantité de chlorure de calcium suffira à provoquer la floculation d'une solution colloïdale qui exigerait au contraire une quantité assez grande de chlorure de potassium. Or, si nous comparons ces résultats à ceux obtenus par quelques auteurs et par nous-même sur la réaction de KOTTMANN, nous pouvons retrouver un parallèle entre l'action précipitante de ces sels et leur action sur la réaction de KOTTMANN: les ions à pouvoir précipitant élevé accélérant la réaction de KOTTMANN, tandis que les autres la ralentissent.

L'expérience est facile à réaliser, qui consiste à laisser tomber quelques gouttes d'une solution de chlorure de sodium dans le mélange de KOTTMANN: la réaction est accélérée et presque instantanée, comme l'ont montré MM. HAMEL et CHAVAROT.

L'ingestion de certains produits peut d'ailleurs être suivie d'effets analogues. KOTTMANN l'a bien mis en évidence: c'est ainsi que, dans le cas de goître, il a montré qu'après une cure iodée prolongée, il y avait augmentation du pouvoir de dispersion — ou de protection — du sérum que d'autres auteurs, au contraire, ont montré diminuer après injection de calcium. La contre-épreuve clinique est d'ailleurs probante, puisque des sujets, atteints de maladie de Basedow, après addition au sérum de préparations calciques, ou ingestion de lactate de calcium, voyaient diminuer le pouvoir de dispersion primitivement élevé de leur sérum. L'iode a donc une action positive sur le pouvoir de dispersion du sérum; il ralentit ainsi la réaction de KOTTMANN, tandis que le calcium, au contraire, possède une action négative, et accélère la réaction.

En résumé, donc, si nous acceptons les idées de KOTTMANN, sa réaction serait la mesure indirecte du pouvoir de dispersion du sérum, par la mesure de la photosensibilité d'une suspension colloïdale de sel d'argent.

Mais il faut bien avouer que ces explications ne reposent pas sur des preuves indiscutables. Un fait, en particulier, est troublant, que l'on n'a pas manqué de relever: le peu d'effet de la lumière (nous le montrerons plus loin) sur une réaction qui serait basée sur la mesure de la photosensibilité d'un liquide.

Aussi, d'autres auteurs ont-ils prétendu que la coloration du mélange de KOTTMANN était sous la dépendance des albuminates d'argent qui ne manque-

raient pas de se former, quand on met du nitrate d'argent en présence d'un sérum.

En effet, ils ont remarqué qu'avec les solutions protéiques, il n'était pas nécessaire, pour obtenir une réaction identique à celle de KOTTMANN, de faire intervenir l'iodure de potassium.

On démontre de plus que, si on pratique la réaction de KOTTMANN sur des sérums, les liquides céphalo-rachidiens, des exsudats ou des transsudats riches en albumine, l'intensité et la rapidité de la réaction sont inversement proportionnelles à la quantité d'albumine contenue dans le liquide.

Ce sont ces faits qui ont poussé de CASTRO à nier la photosensibilité de l'iodure d'argent et sa réductibilité par l'hydroquinone pour retenir l'action de la lumière sur l'albuminate d'argent photosensible formé au sein du liquide.

Mais si nous réalisons alors les deux expériences suivantes décrites par WALDER (68), nous sommes bien obligés de combattre cette nouvelle assertion, et d'admettre que dans la réaction de KOTTMANN, c'est bien l'argent de l'iodure d'argent qui est réduit, et non celui du nitrate employé pour la réaction ou des albuminates formés.

Voici schématisées, en effet, ces deux réactions :

1°) 1 cc. de sérum + 0,3 cc. de nitrate d'argent (à 0,5 %) : éclairage.

Addition d'hydroquinone : pas de réduction.

2°) 1 cc. de sérum + 0,3 cc. de nitrate d'argent (à 0,5 %) + 0,25 cc. d'iodure de potassium (à 0,5 %).
Eclairage.

Addition d'hydroquinone: réduction.

De la première expérience, nous pouvons tirer deux enseignements:

1° L'albuminate d'argent n'est pas photosensible. Il n'est pas réduit par l'hydroquinone. Contrairement, donc, à ce que pensait DE CASTRO, la réaction de KOTTMANN n'est pas basée sur la combinaison du nitrate d'argent avec les albumines du sérum.

2° Le nitrate d'argent, qui se trouve en solution dans le tube, n'est lui-même pas réduit. On comprend, dans ces conditions, qu'il en soit de même dans la deuxième expérience: ce n'est pas l'albuminate qui est réduit; ce n'est pas non plus le nitrate qui s'y trouve en moindre abondance que dans le premier cas, mais bien l'iodure d'argent.

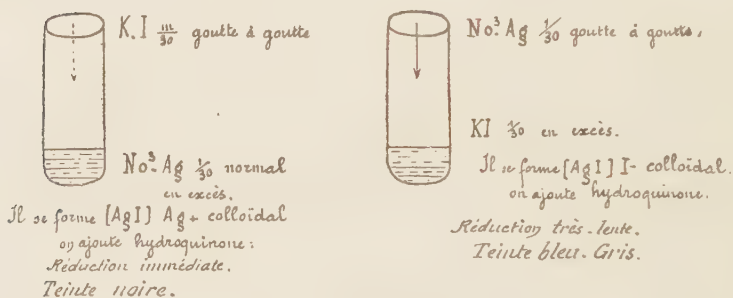
E. WALDER s'est d'ailleurs longuement étendu à ce sujet, et il s'explique ainsi:

« Si on ajoute goutte à goutte, en agitant, de l'iodure de potassium au nitrate d'argent, il se forme de l'iodure d'argent colloïdal qui adsorbe les ions argent en excès; on peut donner à ce colloïde, chargé positivement, la formule $[AgI]Ag^+$. »

« Inversement, si on fait tomber goutte à goutte, en agitant, du nitrate d'argent dans une solution d'iodure de potassium, il se forme de l'iodure d'argent colloïdal qui adsorbe les ions iode en excès: ce

colloïde chargé négativement, répond dont, cette fois, à la formule $[AgI]I^-$. »

« Quand on ajoute de l'hydroquinone à $[AgI]Ag^+$, l'Argent adsorbé, donc lié de façon instable, est immédiatement arraché, c'est-à-dire réduit en argent métal: le noircissement est donc immédiat. Dans l'autre cas, au contraire, l' $[AgI]I^-$, est très lentement réduit par l'hydroquinone; car la liaison $Ag - I$ est assez stable ». Nous pouvons d'ailleurs schématiser ainsi ces phénomènes :



« D'autre part, un deuxième processus peut intervenir. Quand, on laisse tomber, en effet, goutte à goutte de l'iodure de potassium dans du nitrate d'argent, il se forme de l'iodure d'argent de formule: $[AgI]Ag^+$, et à un certain moment, les ions argent sont adsorbés au maximum. La dispersion est donc elle aussi maxima. Si, à ce moment, on ajoute de l'iodure de potassium, il y a réaction de ce produit sur les ions-argent adsorbés: il se forme donc de l'iodure d'argent qui précipite immédiatement.

On a donc là des phénomènes complexes dus à l'instabilité des suspensions colloïdales formées, et qui varient quand on fait intervenir des colloïdes de protection. Cette explication, malheureusement, reste aussi dans le domaine des hypothèses, et aucun fait précis ne vient l'étayer.

Resterait donc, à démontrer qu'il existe bien un rapport entre le degré de brunissement du mélange et le degré de dispersion des particules.

Une expérience, théoriquement simple, mettrait un terme à cette controverse. Il suffirait, en effet, de mesurer la grosseur et la dispersion des grains de différents sérums, d'une part, et celles d'un même sérum à l'entrée et à la sortie de la thyroïde, d'autre part. Mais, s'il est relativement facile de mesurer la grosseur des grains d'argent ou d'or d'une suspension colloïdale, il est au contraire très difficile de faire cette étude sur les colloïdes du sérum, dont les particules sont demeurées longtemps invisibles en raison de l'identité de leur pouvoir de réfraction avec celui du milieu dans lequel elles se meuvent.

Avec les faibles moyens dont nous pouvions disposer, une seule autre méthode restait à notre disposition : l'ultrafiltration des sérums sur des filtres calibrés, précédée et suivie de la réaction de KOTTMANN, de façon à chercher si des particules n'étaient pas arrêtées dans le dédale des pores du filtre. Nous n'avons même pas essayé cette méthode, en raison des remarques que nous avons faites précédemment sur l'effet de l'aération sur la rapidité de la réaction de Kottmann.

Le mécanisme intime de cette réaction reste donc encore imprécis; tout au moins, avons-nous essayé de l'éclairer à la lumière des travaux publiés par les auteurs qui ont étudié cette question, et de nos propres observations. Les critiques que nous en avons faites ne tendent pas à dénier toute valeur à la réaction de KOTTMANN; elles montrent seulement qu'il ne faut pas être trop absolu dans l'interprétation de son mécanisme, dont il nous faut maintenant, décrire la technique.

CHAPITRE II

I. — TECHNIQUE

La technique habituellement employée est la suivante: à 1 cc. de sérum, on ajoute:

0,25 cc. d'une solution à 0,5 % d'iodure de potassium, puis 0,30 cc. d'une solution à 0,5 % de nitrate d'argent.

On mélange rapidement, et on agite.

On expose ensuite le tout pendant un quart d'heure à une lumière d'une intensité de 500 bougies et à une distance de vingt-cinq centimètres.

A ce mélange, on ajoute enfin 0,5 cc d'une solution fraîche et incolore d'hydroquinone à 0,25 %.

On place alors le tube à l'abri de la lumière, et on fait les lectures de cinq en cinq minutes; puis, quand le brunissement a commencé, de dix en dix minutes.

Si la réaction est normale, le brunissement apparaît entre dix et quinze minutes, et la teinte brune définitive est atteinte en vingt-cinq à quarante minutes.

Si la réaction est retardée dans son apparition, la teinte définitive n'est en général pas très foncée.

Si, au contraire, la réaction est rapide, la teinte brune définitive obtenue en moins de vingt minutes est très foncée, et même quelquefois presque noire.

A côté de cette technique, actuellement classique, il en est d'autres qui ont été ou qui sont encore suivies, mais sur lesquelles nous ne nous attarderons pas.

C'est ainsi que SCHMIDT, en 1921, employait pour la réaction de KOTTMANN des solutions de nitrate d'argent et d'iodure de potassium à 5 % au lieu de 0,5 %, qu'il éclairait de dix à vingt-cinq minutes avec une lumière d'une intensité de 200 bougies, mais à une distance qu'il n'indique pas.

KOTTMANN, en 1922, effectuait ses réactions sur deux centimètres cubes de sérum.

Plus intéressante est la technique de WALDER. Se basant, en effet, sur les considérations que nous avons mentionnées plus haut, WALDER émet un doute sur ce qui se passe quand on ajoute successivement au sérum de l'iodure de potassium et du nitrate d'argent; il se demande si, dans ces conditions, il se forme bien de l'iodure d'argent colloïdal, et c'est la raison pour laquelle il préfère ajouter au sérum le produit de la réaction du nitrate d'argent sur l'iodure de potassium. Il opère donc ainsi :

Il prépare le réactif en ajoutant goutte à goutte, dans un tube à essai, 5 cc. d'une solution normale au $1/30^{\circ}$ de nitrate d'argent chimiquement pur, à 3 cc. d'une solution normale au $1/30^{\circ}$ d'iodure de potassium chimiquement pur. Avant qu'il y eût formation d'un précipité, l'auteur pipette alors 0,5 cc. de ce mélange, et les ajoute en agitant fortement à 1 cc. de sérum.

Il expose ensuite le tube pendant vingt minutes

devant une lampe de 400 bougies et à une distance de 25 centimètres; puis, il y verse 0,5 cc. d'une solution d'hydroquinone à 0,25 %. La lecture des résultats se fait de cinq en cinq minutes, et le plus souvent, la réaction se termine en une demi-heure.

Il existe, certes, beaucoup d'autres variantes de la réaction de KOTTMANN. Nous les mentionnerons dans les pages qui vont suivre en étudiant séparément chacun des éléments qui constituent la réaction de KOTTMANN.

II. — DISCUSSION

CAUSES D'ERREURS DUES A LA TECHNIQUE

La multitude des expériences que nous avons réalisées d'une part, et les importantes études bibliographiques auxquelles nous nous sommes livrés, nous ont, en effet, permis de mettre au point la technique, et d'en discuter minutieusement tous les temps.

Nous étudierons tout d'abord les précautions qui tiennent à la simple propreté; puis les nombreuses qualités que doivent posséder les sérums à étudier, et les solutions à employer, ainsi que tous les autres facteurs capables de faire varier la réaction de KOTTMANN.

Nous excluons donc de ce chapitre l'étude de toutes les modifications de la réaction de KOTTMANN qui sont en rapport avec un état pathologique de l'individu ou un traitement médicamenteux ou physique.

Nous noterons de plus, au seuil de cette étude, que toutes les réactions de KOTTMANN dont nous mentionnons les résultats au cours de ce chapitre, ont été effectuées sur le sang d'individus en apparence normaux, notamment au point de vue thyroïdien.

1° MATÉRIEL

Tout d'abord, la verrerie employée (flacons, pipettes et tubes) doit être d'une propreté absolue: le simple lavage à l'eau chaude après ébullition prolongée, suivi d'un rinçage à l'eau froide, puis à l'eau distillée, s'est montré au début de nos travaux, totalement insuffisant malgré la propreté apparente des tubes et pipettes ainsi préparés.

Aussi, après divers essais, nous avons adopté la méthode suivante: après usage, tubes et pipettes étaient plongés pendant vingt-quatre heures dans une solution forte d'acide chlorhydrique, puis lavés sous un jet d'eau sous pression et portés à l'ébullition. Ils étaient ensuite rincés à l'eau froide et soumis à un double lavage à l'eau distillée. Souvent nous avons adjoint un lavage supplémentaire à l'éther. Comme la seule présence de quelques gouttelettes d'eau sur les parois des tubes et des pipettes suffit, comme l'ont remarqué MM. HAMEL et CHAVAROT (17) et nous-mêmes, à accélérer la réaction, nous procédions en général à un séchage minutieux de notre matériel en portant les tubes à l'étuve, et en ajustant les pipettes à la partie aspirante d'une pompe à air électrique. Cet ensemble de précautions nous a paru indispensable pour obtenir des résultats valables; car la réaction de KOTTMANN, nous le prouverons facilement, est très sensible.

2° SÉRUM

A) *Etat de jeûne préalable*

Il convient dès le début, de faire remarquer l'importance considérable qu'il faut attacher à l'état de jeûne du sujet dont on veut étudier le sérum: tous les auteurs (30, 68, etc...), ont insisté sur ce point. Pour KRAMER (30), un jeûne de douze heures environ représente une des conditions les plus favorables à la constance des résultats obtenus. Dans les faibles limites (6 à 24 heures) où nous avons pu étudier l'importance de ce facteur sur la réaction de KOTTMANN, nous n'avons pas pu mettre en évidence des variations constantes et importantes. Il eût été intéressant d'étudier la réaction de KOTTMANN dans des cas de jeûnes plus longtemps prolongés: la rareté de ces cas à l'hôpital, jointe à la malice des hommes qui pousse tout malade « à la diète » à manger en cachette, nous en ont empêché; un fait cependant reste bien établi: toutes les fois que nous avons négligé de prélever du sang chez un malade à jeun, nous avons dû enregistrer les résultats les plus inattendus.

B) *Prise de sang*

Mais si cette précaution préliminaire est indispensable, elle n'est cependant pas suffisante. La manière de prendre le sang n'est, en effet, pas indifférente. Nous en verrons plus loin les raisons profondes, et nous les comprendrons quand nous aurons étudié les variations de la réaction de KOTTMANN en fonction

du pH. Un seul fait nous intéresse ici, à savoir qu'on peut éviter certaines erreurs en prélevant le sang comme pour une mesure de pH; après les soins ordinaires, au lieu de ponction, nous posons donc un garrot destiné à faire saillir la veine. Nous la ponctionnons ensuite avec une grosse aiguille à forte lumière montée sur une seringue. Nous enlevons alors le garrot qui est ainsi resté très peu de temps en place, nous laissons la circulation se rétablir pendant quelques secondes, et nous aspirons alors le sang. Ces quelques précautions nous sont apparues, en général, suffisantes; mais par la suite, nous les avons poussées plus loin encore, et nous nous sommes servis d'une seringue⁴ paraffinée, contenant deux centimètres cubes environ d'huile de paraffine, comme l'avaient préconisé déjà MORSE et FITSCH (40).

Nous n'exposerons pas ici les soins dont il faut entourer le sang ainsi prélevé; car ils sont absolument identiques à ceux que nous décrirons plus loin en parlant du sérum.

C) *Centrifugation ou décantation*

Mais la séparation du sérum et du plasma pose des questions qui ne sont pas sans intérêt. Faut-il centrifuger ou faut-il décanter? La plupart des auteurs ne se sont pas longuement étendu sur ce point. Dans l'ensemble, ils ont centrifugé le sang pour en obtenir le sérum; mais rares sont ceux qui en ont donné les raisons.

Pour WALDER (68), il est essentiel de savoir si un sérum a été centrifugé ou non; il laisse ainsi suppo-

ser qu'il s'ensuit des modifications importantes; mais il n'indique pas dans quel sens elles se font. Lui-même laisse décanter le plasma; mais, dans presque tous les cas, il est obligé de recourir enfin à la centrifugation, en raison de la séparation insuffisante du sérum et du coagulum. Nous avons nous-même expérimenté ces deux méthodes. Comme WALDER, nous pensons que la décantation est bien souvent insuffisante. On opère, en effet, sur de faibles quantités de sérum. Si on recueille donc le sang dans des tubes à gros diamètre, le sérum qui surnage a une faible épaisseur, et il est difficile de le prélever sans en perdre une notable proportion, ou sans soulever un nuage d'hématies. Si, au contraire, on use d'un tube à essai de faible diamètre, la décantation se fait mal, car très souvent, le sérum se trouve sillonné de filets fibrineux suspendus aux parois du tube et qui vont se perdre dans le coagulum. Au moment de pipettage, on arrive alors inévitablement au contact de ces filets on provoque ainsi des remous, et le trouble du sérum qui est alors inutilisable si on ne le centrifuge pas.

C'est pour ne pas être retardé par ce fâcheux et fréquent contre-temps, que nous centrifugeons d'emblée tous nos sangs: centrifugation simple en général, mais parfois sous huile de paraffine, quand il est indispensable, dans l'étude d'un des facteurs capables de modifier la réaction de KOTTMANN, d'éviter une cause d'erreur due à une perte d'acide carbonique.

Il faut d'ailleurs ajouter, comme l'on fait remarquer MM. HAMEL et CHAVAROT (17) « qu'il n'y a pas de différence bien sensible entre un sérum centrifugé

frais et immédiatement utilisé et du sérum librement décanté pris le matin et examiné le lendemain au début de l'après-midi ».

Si nous nous sommes attardé sur ce point, c'est qu'il est absolument indispensable de se servir, dans la réaction de KOTTMANN, de sérums limpides, complètement privés d'hématies. La présence de quelques globules rouges suffit, en effet, à troubler les résultats de la réaction, et à les rendre incohérents. Nous avons aussi volontairement abandonné les sérums rosés, hémolytiques; car nous n'obtenions avec eux que des résultats incertains; WALDER (68) et quelques auteurs avaient déjà, d'ailleurs, noté ce fait.

D) Age du sang et du sérum

C'est un facteur sur lequel nous ne saurions trop insister. En 1920 déjà, KOTTMANN (27) remarquait que des sérums vieillis donnaient une réaction plus rapide et plus intense que les autres.

PETERSEN (42), expérimentant des sérums de chien, en abandonna certains dans un réfrigérateur, et remarqua au bout de quelques jours un abaissement considérable du pouvoir protecteur du sérum.

D'autres auteurs, sans en donner les raisons, font de semblables recommandations; ainsi, WALDER (68) demande que l'on tienne compte de l'âge du sérum. MORSE et FITSCH (40) recommandent de faire la réaction de KOTTMANN aussi vite que possible après le prélèvement du sang.

Il est enfin des chercheurs qui ont essayé de mesurer les variations de la réaction de Kottmann en fonction du temps écoulé entre la centrifugation du sang et le début de l'expérience. Les résultats qu'ils ont enregistrés sont malheureusement discordants. Ainsi, pour MM. HAMEL et CHAVAROT (17), le vieillissement du sang abrège nettement la durée de la réaction; mais, à partir de 36 à 48 heures seulement.

Pour d'autres, KASANINN et KNAEP (20), l'influence du vieillissement serait beaucoup plus sensible. Ils citent ainsi quelques cas que nous reproduisons ici (Tableau I).

TABLEAU I

Cas	Age	Début de la réaction
—	—	—
1. Témoin		15 minutes
5 heures plus tard.....		7 minutes
2. Témoin		1 heure
24 heures plus tard.....		1 minute

Entre ces cas, en quelques sortes limites, on trouve évidemment la place de tous les intermédiaires. Ainsi, KOTTMANN (29) lui-même avait observé ce phénomène, et il nous rapporte le cas d'un sérum qu'il étudia.

Avec ce même sérum, examiné suivant la même technique le début de la réaction se produisait en:

90 minutes lors d'un examen immédiat;

50 minutes lors d'une deuxième examen retardé (16 heures après le premier).

Nous-même avons observé des quantités de cas analogues et des modifications tantôt importantes, tantôt, au contraire, minimales en rapport, semble-t-il, avec le vieillissement du sang et du sérum.

L'expérimentation était, en effet, très simple. Il suffisait, pour étudier l'influence du vieillissement du sang, de faire, sur un même échantillon de sang, une série de réactions de KOTTMANN séparées l'une de l'autre par un certain intervalle de temps. Voici quelques exemples des résultats que nous avons obtenus :

TABLEAU II

Temps écoulé entre deux sangs	M. T.		R. A.		B. V.		M. T.	
	Effet sur le sang	Temps	Observ.	Temps	Observ.	Temps	Observ.	Temps
déjà vieilles	11'	37"	15'	40'	12'	30'	10'	45'
8 "	7'	30"	"	"	"	"	15'	45'
24 "	9'	30"	15'	40'	10'	30'	8'	40'
30 "	7'	30"	"	"	"	"	"	"
48 "	6'	25"	11'	35'	35'	25'	5'	25'
12 "	"	"	"	"	"	"	5'	20'

Un tel tableau n'a pas besoin de commentaires : l'accélération de la réaction en fonction du vieillissement du sang apparaît évidente. [Nous noterons seulement qu'en raison de la quantité de sang qui nous était nécessaire, nous avons fait ces recherches chez des pléthoriques à qui nous pouvions prendre sans inconvénient 50 cc. de sang.]

Le vieillissement du sérum étant suivi d'effets exactement semblables à ceux que nous venons de

décrire, nous avons alors recherché la cause de ces variations, et avec nombre d'auteurs, nous avons pu la mettre en évidence de façon très simple: nous avons recommencé ces expériences, mais en nous servant d'une part de sangs prélevés à l'abri de l'air, placés dans des tubes sous huile de paraffine, centrifugés et conservés dans ces conditions, et d'autre part de sérums conservés dans des tubes soigneusement bouchés.

Le vieillissement du sang, comme celui du sérum, nous est alors apparu sans action sur la réaction de KOTTMANN.

TABLEAU III

		Début.	Fin.	Début.	Fin.	Début.	Fin.
Noms.	Age du Sérum.	Sérum sous huile de paraffine		Sérum d'air (contrôle)		Sérum dans tube bouché.	
1) R.M.	30	15'	30'	5	35'	15'	40'
	24"	17'	35'	10	30'	13	35'
	48"	14'	30'	8'	25'	15'	35'
2) S.W.	30'	9'	40	10'	30'	12	35'
	24'	8'	45	5'	25'	13'	35'
3) C.N.	30"	11'	50	13'	45	10	45'
	24"	10'	45	15	40	9	50'
	48"	10'	50	7	30	11'	40

D'un ensemble de résultats aussi concordants, nous pouvons tirer plusieurs leçons:

1° Il y a toujours nécessité de boucher hermétiquement les tubes dès la prise de sang.

2° Dans un but expérimental, on peut travailler sous huile de paraffine ; les résultats, dans ces conditions, sont plus précis encore ; ils ne sont cependant pas très différents de ceux que l'on obtient en fermant soigneusement les tubes ; aussi, n'avons-nous pas fait passer cette méthode en pratique en raison des petites complications qui en résultent et qui rendent la technique de la réaction de KOTTMANN plus délicate et plus longue.

3° Il est probable que les variations que nous avons décrites au Tableau II sont en rapport avec l'aération du sérum et dues à une perte d'acide carbonique.

E) *Aération du sérum*

Nous en commençons une facile confirmation expérimentale quand nos recherches bibliographiques nous ont permis de lire à ce sujet des travaux de MORSE et FITSCH (40), et KASANINN et KNAPP (20). Ces derniers ont effectué des réactions de KOTTMANN sur un même sérum avant traitement et après aération réalisée soit en inclinant le tube vers l'horizontale, soit en l'agitant violemment, soit en brassant le sérum avec un agitateur ; le tableau IV résume leurs résultats.

TABLEAU.

Malgré certaines petites divergences, il semble donc que l'aération ait un pouvoir très net sur la rapidité de la réaction, dont l'accélération lui serait directement proportionnelle.

■ KASANINN et KNAPP poussant plus loin leurs investigations étudièrent sur différents sérums l'action de l'oxygène de l'air et de l'acide carbonique. Ils opéraient le brassage par l'air au moyen d'une pompe aspirante et foulante. Quant à l'acide carbonique, ils le préparaient extemporanément en faisant réagir dans une fiole d'Erlenmayer de l'acide chlorhydrique sur du bicarbonate de soude.

En opérant ainsi, ils ont bien mis en évidence l'effet accélérant de l'air et de l'oxygène sur la réaction de KOTTMANN et l'action contraire de l'acide carbonique.

Le tableau suivant en fait foi :

TABLEAU.

TABLEAU V

CaO	Contrôle.	O	Air	CO ₂
1	o	++	++	o
2	o	+++	++	o
3	++	++	++	o
4	o	++	+	o
5	+	+++	+	+
6	++	++	+++	o
7	+	++	++	o
8	++	+++	++	o
9	++	+++	+	o
10	++	+++	++o	o
11	++	+++	-	o
12	++	+++	+++	-
13	++	++++	+++	o
(Su 10	après addition)	d'hydroquinone)		

Nous-même n'avons pas opéré tout à fait de la même manière. Nous avons demandé l'oxygène et l'acide carbonique à un ballon en rapport avec un obus et nous avons obtenu la saturation du sérum par l'oxygène et l'acide carbonique, en plongeant dans le sérum un tube relié à un ballon rempli ainsi d'acide carbonique. L'aération, enfin, était réalisée en reliant le sérum à l'extrémité foulante d'une pompe à vide (l'air était filtré sur coton).

Voici les résultats que nous avons obtenus, quinze minutes après addition d'hydroquinone.

TABLEAU VI

Cas	Contrôle	O ₂ (5')	Air		C ^{0.5} ₂ (5')
			5'	10'	
1	o	++	+	++	o
2	+	+++	++	++	o
3	++	+++	+	+++	+
4	+	+++	++	++	o

Nos conclusions seront donc claires :

1° La saturation par l'oxygène accélère la réaction de KOTTMANN.

2° La saturation par l'air accélère la réaction de KOTTMANN, et il semble qu'il y ait un rapport entre la vitesse de la réaction et l'intensité de l'aération.

F) Réaction de Kottmann et pH

Mais ces conclusions posent évidemment le problème de l'influence du pH sur la réaction de KOTTMANN : nous allons l'étudier à la lumière des travaux de VAN VESSEM (65).

Cet auteur a réalisé, en effet, un système ingénieux destiné à mettre au contact d'un sérum quelconque des mélanges d'air et d'acide carbonique sous pressions diverses, et à les y laisser pendant la durée de l'expérience.

Ce système est constitué par un tube en verre renflé à sa base en forme de chambre où s'effectue la réaction. Ce tube est fermé à sa partie supérieure par un bouchon percé de trois trous qui peuvent être obturés. Un de ces trous livre passage à une micro-

pipette qui sert à doser les réactifs et à les introduire dans le tube. Le mélange gazeux (air-acide carbonique) arrive par un autre tube: on en mesure la tension au manomètre.

Or, voici les résultats de VAN VESSEM:

TABLEAU VII

Cas	Tension de CO ² (en mm. de Hg)	pH du sérum	Temps du premier changement
—	—	—	—
1.	20	7,29	38'
2.	50	7,19	6'5
3.	76	7,05	50'

Il y a donc photosensibilité maxima pour un pH de 7,2 environ. Si le pH varie vers 7,3 ou 7,05, le temps de développement est beaucoup plus considérable. VAN VESSEM montre aussi que, pour obtenir un développement normal de la réaction de KOTTMANN, une certaine concentration en ions H⁺ est indispensable. Si, en effet, la solution est trop faiblement alcaline, le noircissement ne s'opère que très lentement et la durée de l'expérience est très longue. Si, au contraire, la solution est fortement alcaline, la réduction se fait très rapidement.

Pratiquement, il ne semble pas qu'il faille uniformiser le pH avant d'effectuer la réaction de KOTTMANN en raison de ses faibles variations chez l'homme. S'il en était autrement, la réaction de KOTTMANN ne serait plus pratiquement utilisable en clinique.

G) *Température du sérum*

Un autre point qui nous a paru avoir aussi grande importance est la nécessité de travailler autant que possible à une température constante. Nous avons publié, à ce sujet, une note à la Société de Biologie que nous allons résumer.

Nous avons usé de la technique suivante, déjà employée par KASANINN et KNAPP (20). Dans plusieurs tubes (de trois à six suivant la quantité de sang dont nous disposions), nous avons placé un centimètre cube du sérum à étudier. Un ou deux de ces tubes étaient laissés à la température de la chambre, et servaient de témoins; les autres étaient chauffés au bain-marie à 43°-46° pendant trois minutes. Les réactions de KOTTMANN pratiquées ensuite suivant la technique habituelle sur ces deux séries de tubes nous ont donné les résultats suivants (lus quinze minutes après addition d'hydroquinone).

TABLEAU.

TABLEAU VIII

Cas.	Contrôle.	Sérum chauffé 3'.
1	+	+
2	0	+
3	++	+++
4	++	++
5	+	+++
6	++	++++
7	0	0
8	+	++
9	++	+++
10	+	+
11	+	+++
12	++	+
13	++	+++
14	+++	++++
15	+	+
16	++	+++
17	0	++
18	++	+++
19	0	-

L'élévation de température du sérum paraît donc avoir une influence très nette sur l'accélération de la réaction de KOTTMANN. KASANINN et KNAPP pensaient même que cette accélération était directement proportionnelle au temps de chauffage: ils en donnaient la preuve dans le tableau suivant qui résume

leurs résultats (lus cinq minutes après addition d'hydroquinone).

TABLEAU IX

Cas	Sérum non chauffé	Sérum chauffé		
		3'	7'	15'
1	+	++	++⊕	+++
2	⊕	+++	++	++++
3	-	+++⊕	+++⊕	++++
4	+	++	++⊕	++++
5	+	++	+⊕	+++
6	+	++	++⊕	+++⊕
7	+	+⊕	+⊕	++
8	+	+⊕	++⊕	-

Mais, à la lumière des faits que nous avons décrits plus haut, nous avons pensé dans ces cas à une cause d'erreur qui nous paraissait évidente: le dégagement d'acide carbonique qui ne manque pas de se produire quand on chauffe un sérum. Pour préciser ce point, nous avons alors refait ces mêmes expériences, mais en divisant notre sérum en trois parties: l'une, que l'on ne chauffait pas, servait de témoin; les deux autres étaient chauffées, mais l'une à l'air libre, et l'autre sous huile de paraffine. Nous avons alors observé les résultats suivants:

TABLEAU.

TABLEAU X

Cas	Chauffé 3' sous à l'air libre.	Chauffé 3' à l'air libre.	Chauffé 3' sous huile de paraffine.
1	0	++	+
2	++	+	++
3	+	+++	+
4	+++	+++	++
5	+	++	+
6	++	+++	++
7	++	+++	++
8	+	++	++
9	+	++	+
10	++	+++	+

Nous avons donc la preuve que la chaleur n'agit pas par elle-même, mais en apportant au sérum des modifications qui ne se produisent plus si on le recouvre d'huile de paraffine. Nous devons cependant tirer de cette étude des conclusions pratiques : la première, c'est l'avantage que l'on retire à tous points de vue en travaillant sous huile de paraffine ; la deuxième sera qu'à défaut de cette précaution, il faudra avoir soin de ne pas faire subir au sérum de grandes variations de température, et nous recommanderons à la suite de la plupart des auteurs, de conserver et de traiter le sérum à la température moyenne de la chambre, c'est-à-dire à 20° environ.

H) Conservation du sérum à l'obscurité

Nous noterons enfin les recommandations de certains auteurs (KOTTMANN (29), VAN VESSEM (65),

etc..., sur l'avantage qu'il y a à conserver le sérum à l'abri de la lumière, soit en entourant le tube de papier noir, soit simplement en déposant le tube dans une armoire. Nous-même n'avons pas observé de modifications importantes de la réaction de Kottmann suivant que le sérum était conservé ou non à l'abri de la lumière. Nous pensons que ce fait est sans grande importance, et si, le plus souvent, nous avons conservé notre sérum dans une armoire, à l'obscurité, ce n'était pas pour le protéger de la lumière, mais bien par commodité.

1) *Quantité de sérum à employer*

Nous avons épuisé l'étude qualitative des propriétés que doit présenter un sérum dans lequel on veut effectuer la réaction de KOTTMANN. Restent donc maintenant ses propriétés quantitatives. Il faut, en effet, de toute nécessité mesurer exactement le sérum à étudier. KOTTMANN (29) l'avait déjà fait remarquer à la suite de ses premières expériences: ainsi, pour un même sérum, il obtenait des renseignements différents suivant la quantité employée.

TABLEAU XI

Quantité de sérum	Début de la réaction
—	—
2 cc.	en 90'
1,75 cc.	• en 85'
2,25 cc.	en 95'

3° RÉACTIFS

A) Préparation et dosage

Mais le sérum n'est pas le seul élément à envisager dans la réaction de KOTTMANN. Tous les réactifs employés doivent, en effet, remplir certaines conditions bien définies. Il est indispensable, tout d'abord, qu'ils soient souvent renouvelés: c'est l'avis de GROSSI (9) et de la plupart des auteurs. En réalité, il semble bien qu'il faille faire une distinction entre les solutions d'hydroquinone, d'une part, et celle d'iodure de potassium et de nitrate d'argent, de l'autre.

Nous-même n'avons jamais eu d'ennuis en préparant la solution d'hydroquinone pour deux jours.

D'autres auteurs, HAMEL et CHAVAROT (17) sont plus exigeants, puisqu'ils réclament une préparation extemporanée. Ils estiment, au contraire, que l'âge des solutions d'iodure de potassium et de nitrate d'argent est indifférent, si elles restent claires. Nous partageons leur avis sur ce point.

Le titre des solutions est lui aussi important à considérer, et tous les auteurs en demandent un dosage scrupuleux. Nous sommes d'accord avec eux, surtout en ce qui concerne l'iodure de potassium et le nitrate d'argent; mais nous rappellerons l'opinion de HAMEL et CHAVAROT (17) pour qui le titre de l'hydroquinone n'influerait pas.

WALDER (68) insiste aussi sur la nécessité de conserver ces solutions à l'abri de la lumière. Nous-même les avons toujours enfermées dans les flacons

de verre brun, fermés hermétiquement par un bouchon émeri.

Enfin, dernière précaution, les dosages les plus précis seraient sans valeur si, au moment de l'emploi des solutions, on ne mesurait pas de façon très exacte les quantités à employer.

Tous les auteurs ont, en effet, remarqué qu'un excès, même minime, de nitrate d'argent, avance le brunissement; tandis qu'un excès — même à une goutte près — d'iodures de potassium, le retarde. C'est pour éviter ces ennuis que, dans nos expériences, nous nous sommes toujours servis de burettes graduées au $1/100^{\circ}$ pour la mesure de l'iodure de potassium et du nitrate d'argent. Nous nous contentions, au contraire, de burettes à $1/10^{\circ}$ pour le sérum et l'hydroquinone.

B) *Ordre d'emploi*

L'ordre de l'addition des divers réactifs au sérum mérite, lui aussi, considération. Nous l'avons vu au chapitre du mécanisme; WALDER s'y est longuement arrêté. Mais, comme nous l'avons fait remarquer, l'application simple de la technique de KOTTMANN, c'est-à-dire l'addition successive de l'iodure de potassium et du nitrate d'argent au sérum, donne sensiblement les mêmes résultats que celle de WALDER qui ajoute au sérum le mélange tout préparé (iodure de potassium + nitrate d'argent); à la seule condition que, dans le premier cas, on ait soin de mélanger soigneusement les divers réactifs au sérum. Pour réaliser correctement ce mélange, il

convient de bien choisir les tubes à réaction. Nous usions primitivement de tubes étroits (de 0,7 cm. de diamètre). Le mélange, dans ces conditions se fait mal, et par la suite, nous nous sommes servis de tubes à lumière beaucoup plus vaste (125 cm. $\times$ 8 cm.).

Plusieurs auteurs avaient d'ailleurs déjà fait ces remarques: KILDUFFE (23) qui employait les mêmes tubes que nous et RAPHAEL et SMITH (45) qui usaient de tubes de 1,20 $\times$ 8,25.

Il faut noter, de plus, la nécessité qu'il y a à fermer le tube au moment du mélange avec un bouchon très propre (liège ou caoutchouc), et non avec la pulpe d'un doigt. WALDER (68) dans ce cas a obtenu des résultats erronés qu'il attribue à la présence des « colloïdes de la sueur ».

4° SOURCE LUMINEUSE

Il nous faut maintenant envisager la question de l'éclairage du mélange. Sur ce point, l'avis des auteurs est très partagé, et les variantes furent nombreuses. Nous-même, avons opéré en exposant le mélange de KOTTMANN pendant quinze minutes à vingt-cinq centimètres d'une lampe de 500 bougies KRAMER (30), VAN VESSEM (65), etc..., ont employé cette technique.

Si la distance du tube exposé à la source lumineuse varie peu suivant les auteurs (elle est d'ailleurs sans influence sur la réaction de KOTTMANN), les autres éléments, au contraire, sont extrêmement variables.

Le temps d'exposition à la lumière peut, en effet, sans inconvénient, être considérablement écourté. C'est l'avis de HAMEL et CHAVAROT (17) de KILDUFFE (23), MORSE et FITSCH (40) qui n'éclairent leurs tubes que cinq minutes, de MERKE qui a réduit la durée d'impression à une minute, et VAN VESSEM à trente secondes.

L'intensité de la source lumineuse, enfin, peut être considérablement réduite. Ainsi, ETIENNE, RICHARD, KRALL et CLAUDE, etc. (13), se contentent d'une lampe de 50 bougies; WALDER (68) se rapprochant des conditions habituelles travaille sous 400 bougies; VAN VESSEM (65), au contraire, en demande 1.000. Nous avons expérimenté chacune de ces techniques: nous n'avons pas pu déceler de différences appréciables et constantes dans les résultats.

Reste enfin à élucider la question de la nature de la lumière à utiliser. Nous n'avons pas conduit nos recherches dans ce sens; mais, pour HAMEL et CHAVAROT, l'usage de rayons ultra-violets donne une réaction accélérée, mais sans rapport avec la durée d'exposition qu'ils ont fait varier de trente à cent vingt secondes.

5° LECTURE DES RÉSULTATS

A) *Principe*

La plupart des auteurs s'accordent sur deux conditions préliminaires importantes : l'emploi de tubes de même diamètre, pour que l'on puisse voir les liquides des différents tubes sous la même profondeur ; de même épaisseur et même luminosité, afin de rendre les divers résultats comparables entre eux. Nous nous sommes nous-même soumis à ces conditions, sans toutefois user d'un photomètre, comme le proposaient HAMEL et CHAVAROT (17).

KOTTMANN tenait compte, pour la lecture des résultats, à la fois du temps dans lequel apparaissait la coloration brune, et des teintes intermédiaires du mélange. PETERSEN ne regarde pas les colorations intermédiaires, mais seulement le moment d'apparition de la teinte brun-chocolat définitive. MOLINENGO (39) et VAN VESSEM (65) ne tiennent compte que du temps d'apparition de la teinte brune. Pour WALDER (68) c'est aussi l'apparition du louche qui aurait grande importance.

La détermination de ces temps d'apparition nécessite donc une surveillance assez étroite des tubes à réaction. Comme d'autre part, il ne faut pas laisser ces tubes à la lumière après l'addition d'hydroquinone, mais au contraire à l'obscurité, on effectue les lectures de cinq en cinq minutes ; puis, quand le brunissement a commencé de dix en dix minutes. Certains

même, comme KATAYAMA (21) font des lectures plus rapprochées toutes les deux minutes.

Ce que l'on voit au cours de ces lectures, c'est l'apparition d'un louche d'abord très léger qui donne au liquide observé un aspect nuageux et brunâtre. Cette teinte brune n'apparaît pas toujours au même moment dans l'ensemble du tube. Dès nos premières expériences, en effet, nous avons remarqué que, presque toujours, le changement de coloration débutait à la surface du liquide où il se formait ainsi un anneau brunâtre semblant évoluer, indépendamment du reste du tube, pour son propre compte, et se maintenant toujours plus foncé que le reste du liquide pendant un nombre d'heures assez considérable, et parfois pendant deux ou trois jours. MORSE et FITSCH (40) ont eux aussi fait semblable constatation. Ils mettaient ce phénomène sous la dépendance du dégagement d'acide carbonique. Nous avons pensé que cette hypothèse était bien fondée, quand, en effectuant nos réactions sous huile de paraffine, nous n'avons plus trouvé trace de cet anneau.

B) *Mode de notation*

Lire la réaction est bien; mais il faut encore pouvoir comparer entre eux les résultats des divers auteurs et ceux du même auteur à quelques jours d'intervalle. De nombreuses manières de notations ont été adoptées.

Certains se sont contentés de lectures toutes subjectives. Ainsi, MORSE et FITSCH (40) se contentent de

définir approximativement l'intensité de la coloration. Selon eux, on classerait les sérums en quatre catégories qu'ils appellent de l'initiale du mot anglais correspondant. Nous aurons donc en français, avec ce système :

- O pour les sérums qui restent sans changement ;
- P pour une coloration brun pâle ;
- C pour une coloration brun clair ;
- F pour une coloration brun foncé.

D'autres se servent de la notation par croix, identique à la précédente. C'est la méthode que nous avons employée après de nombreux auteurs (KASANNIN et KNAPP (20), etc...

On a ainsi :

O pour les sérums qui n'ont pas encore viré au brun ;

- $\pm$ pour noter un début douteux ;
- + pour une réaction faible ;
- ++ pour une coloration brun clair ;
- +++ pour une coloration rouge-brun ;
- ++++ pour une coloration brun-noir, malaga.

D'autres, enfin (RAPHAEL et SMITH) (45) ont adopté un autre système, en vérité assez pratique et très simple :

O correspond à une réduction complète, teinte brun-chocolat foncé.

1 correspond à une réduction presque complète, teinte rouge.

2 correspond à une réduction modérée, teinte brun clair.

3 correspond à une réduction légère, nuage brunâtre.

4 correspond à une réaction nulle, aucune coloration.

Les lectures se font à intervalle fixe, après addition d'hydroquinone, et les résultats se lisent comme ceux de la réaction du benjoin colloïdal.

Ainsi, des résultats se traduisant par :

10000 se lisent : réaction négative.

33210 se lisent : réaction positive moyenne.

44431 se lisent : réaction fortement positive ou beaucoup retardée.

C) *Echelle colorimétrique*

Mais il est bien évident que, malgré tout, le facteur personnel est important avec un tel mode de lecture. Aussi, de nombreux auteurs (MERKE [38]) ont-ils voulu rapporter à une échelle standard les résultats qu'ils obtenaient. Plusieurs échelles colorimétriques furent ainsi préparées.

MANDOWSKY et SCHECHTER (36) constituaient leur échelle de la façon suivante, en opérant des réactions de KOTTMANN dans neuf tubes contenant un mélange de sérum et de chlorure de sodium en progression ascendante.

TABLEAU XII

Tubes.	Sérum.	He. C. I. par cc.	Couleur.	
1	1.75	0.25	noir foncé.	+++
2	1.50	0.50	noir.	+++
3	1.25	0.75	brun noir.	+++
4	1.00	1.00	brun.	++
5	0.75	1.25	brun.	++
6	0.50	1.50	rouge brun.	++
7	0.25	1.75	rouge brun.	+
8	0.20	1.80	Jaune.	
9	0.10	1.90	Jaune pâle.	

RAPHIAEL et SMITH usaient d'une échelle colorimétrique de fer dialysé; puis, plus tard, d'une échelle de cinq tubes réalisée en ajoutant une suspension colloïdale d'or à des quantités décroissantes de sérum (1 cc., 0,8, 0,6, 0,4, 0,2).

WALDER (68) usait d'un tout autre système, et se contentait de diluer plus ou moins une solution de collargol à 6 % préalablement centrifugée.

TABLEAU.

TABLEAU XIII

Standard	Collargol 6%. Nombre de gouttes	Eau distillée en c.c.
1	1	64
2	1	32
3	1	32
4	1	24
5	1	16
6	1	12
7	1	8
8	1	6
9	1	4
10	3	8
11	2	4
12	3	4
13	4	4
14	6	4
15	8	4

Nous avons nous-même usé d'un système analogue basé sur le même principe, un peu simplifié, mais néanmoins suffisant.

Nous préparons, comme WALDER, une solution de collargol à 6 %, que nous mélangeons à de l'eau distillée dans les proportions suivantes :

TABEAU XIV

Tubes.	Collargol à 6%.		Cont. Solide.
1	16 gouttes.		8 c c
2	12 gouttes.		8 c c
3		4 c.c. de (1) après mélange soigneux.	4 c c
4		4 c.c. de (2) ——— d' ———	4 c c
5		4 c.c. de (3) ——— d' ———	4 c c
6		4 c.c. de (4) ——— d' ———	4 c.c.
7		4 c.c. de (5) ——— d' ———	4 c c.
8		4 c.c. de (6) ——— d' ———	4 c.c.
9		4 c.c. de (7) ——— d' ———	4 c c.
10		4 c.c. de (8) ——— d' ———	4 c.c.

On retire enfin quatre centimètres cubes de (9) et (10) après mélange soigneux et on les rejette. On a ainsi réalisé une concentration progressivement décroissante de collargol dont les teintes sont sensiblement celles par lesquelles passe le mélange de KOTTMANN.

Une échelle ainsi constituée se conserve parfaitement, si on la préserve de toute évaporation. C'est dans ce but que nous avons bouché soigneusement nos tubes et que nous les avons ensuite cachetés à la cire.

Une simple précaution est alors indispensable. Il faut avoir bien soin de constituer l'échelle dans des tubes semblables à ceux dont on se sert pour effectuer la réaction de KOTTMANN. Il faut, en effet, voir les deux liquides à comparer sous la moindre épaisseur.

Mais, pour simplifier, notre notation, et la rendre comparable à celles des autres auteurs, nous avons conservé la notation par +.

+ correspondant à 8, 9, 10;

++ correspondant à 6, 7;

+++ correspondant à 3, 4, 5;

++++ correspondant à 1, 2.

A côté de ces systèmes de notation qui tiennent compte du brunissement en valeur absolue, d'autres auteurs ont proposé l'estimation relative du brunissement par rapport à un sérum dit « normal » qui pour d'autres servait seulement de contrôle (ETIENNE, 12).

Quelques autres, enfin, c'est le cas de VAN VESSEM (65) jugeaient des résultats de leurs expériences en opérant ainsi: ils travaillent sur six tubes à la fois; trois sont éclairés; les trois autres sont protégés de la lumière et servent de témoins. VAN VESSEM compare alors toutes les cinq minutes la couleur des trois tubes éclairés avec celle d'un des tubes non éclairés.

Enfin, une autre méthode fut aussi appliquée: Nous l'avons mentionnée plus haut en disant la grande importance que présente pour WALDER (6) l'apparition du louche. Mais cette méthode ne nous satisfait pas car il est très difficile de dire avec précision quand débute la réaction: c'est pour celà que DE QUERVAIN usait d'un « néphélomètre » que ni WALDER ni nous ne possédions.

6° DE L'UTILITÉ D'UNE CHAMBRE NOIRE

Quelques auteurs, en effet, ont pensé que pour obtenir des résultats absolument certains, il fallait travailler en chambre obscure à l'abri d'une lumière qui risquait d'influencer la réaction et ainsi de la fausser.

Il ne pouvait évidemment pas être question d'effectuer à l'obscurité complète les différents temps de la réaction, mais seulement de travailler à la lumière rouge (1). Mais, comme le pipetage ne se fait pas de façon très précise dans ces conditions, certains auteurs, dont WALDER (68), ont alors opéré à la lumière diffuse.

Nous avons essayé ces méthodes, et nous avons dû conclure, comme KILDUFFE, que la lumière du jour a fort peu d'importance; comme HAMEL et CHAVAROT (17), que « la lumière ne semble pas intervenir pendant les opérations de remplissage des tubes, puisque les résultats sont identiques pour les tubes préparés à la lumière ou dans la chambre noire.

Nous n'envisageons pas ici la question de la source lumineuse destinée à l'impression du liquide, puisque nous l'avons étudiée plus haut; mais il convient maintenant de nous demander dans quelles conditions doit se faire la lecture de la réaction.

Les auteurs sont d'accord en général, pour placer le tube à réaction à l'obscurité dès l'addition d'hydro-

(1) C'est à cette méthode que se rangea Van VESSEM (65), qui régularisa ainsi les résultats par trop irréguliers qu'il obtenait en travaillant dans une chambre éclairée par la lumière ordinaire du jour.

quinone, et de l'y laisser dans l'intervalle des lectures, que certains font à la lumière du jour, tandis que d'autres usent d'une faible lampe de dix bougies (VAN VESSEM, 65).

Nous-même avons toujours fait nos lectures à la lumière du jour, en laissant les tubes entre-temps à l'obscurité; mais nous avons cependant dû constater, comme HAMEL et CHAVAROT (17) qu'à ce moment, la lumière est « sans grande influence » et que « la surveillance peut se faire en lumière jaune ou rouge, à la lumière blanche du jour ou à proximité d'une forte lampe ».

RÉSULTATS NORMAUX

Il ne nous reste plus maintenant qu'à interpréter les résultats que peuvent nous donner des réactions de KOTTMANN faites en respectant toutes ces précautions. Là encore les divergences sont nombreuses entre les différents auteurs. Sans doute, il faut bien tenir compte des variantes de technique. Mais, si nous considérons seulement les résultats des auteurs qui, apparemment, ont suivi la même technique, on est frappé du petit nombre de résultats concordants.

Pour KATAYAMA (21) une réaction est normale s'il y a coloration jaune en 2 minutes 30, coloration brune en cinq minutes, coloration brun-foncé en dix à quinze minutes.

Pour nous, au contraire, cette réaction est d'un type très nettement accéléré, puisque nous regardons comme normale une réaction qui débute en dix minutes environ, pour se terminer en trente à quarante minutes.

CHAPITRE III

LA RÉACTION DE KOTTMANN AU COURS DE DIVERS ÉTATS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

Nous venons d'énumérer les diverses précautions dont le respect assure une durée et une intensité normales à la réaction de KOTTMANN. Or, il arrive bien souvent que, malgré une technique irréprochable, la réaction de KOTTMANN donne des résultats qui s'écartent de beaucoup de ceux que nous venons de décrire: c'est l'étude de tous ces cas qui va retenir notre attention au cours de ce troisième chapitre.

Nous avons étudié les variations de la réaction de KOTTMANN en fonction de la technique, nous allons les étudier maintenant en fonction des qualités mêmes du sérum.

I. — Réaction de Kottmann et fonction thyroïdienne

Il est évidemment normal de réserver la première place à l'étude de l'influence du corps thyroïde sur la réaction de KOTTMANN, puisqu'on la présente en général comme un test thyroïdien.

La question semble très claire; en cas d'hypothyroïdie la réaction, très intense, apparaît très vite. Dans l'hyperthyroïdie, au contraire, la réaction est retardée et peu intense. KOTTMANN l'affirmait dès 1920, et nombreux furent les auteurs qui confirmèrent cette thèse.

Ainsi KAY (22) étudiant des cas d'hyperthyroïdie trouva le métabolisme basal augmenté de plus de 10 % dans 80 % des cas et la réaction de KOTTMANN retardée dans 90 % des cas. Par contre, il ne vit pas d'accélération constante en cas d'hypothyroïdie.

PETERSEN (42) rapporte 65 réactions de KOTTMANN retardées sur 70 cas d'hyperthyroïdie. Il constata, au contraire des réactions accélérées dans quelques cas de goître. SCHMIDT (52) trouva également des réactions retardées dans la réaction de Basedow et accélérées en cas de goître.

MOLINENGO (39) observa cinq cas de réactions de KOTTMANN retardées dans trois cas de maladie de Basedow et deux cas d'hyperthyroïdie.

Dans les cas de goître, ses résultats furent au contraire incertains: chez seize malades, il observa:

cinq réactions de KOTTMANN normales,
huit réactions de KOTTMANN accélérées,
trois réactions de KOTTMANN retardées.

AGAFONOW et SIMNITZKY (1) virent trois réactions retardées dans trois maladies de Baselow.

MANDOWSKY et SCHECHTER (36) publièrent, dans une statistique de 75 cas, trois cas de maladies de Basedow donnant des réactions retardées, et un cas de myxoedème qui donnait une réaction de KOTTMANN nettement accélérée.

KATAYAMA (21), dans 21 cas d'hyperthyroïdie, n'observa pas de réactions accélérées. Toutes étaient normales ou retardées.

KRAMER (30) publiant les résultats de 100 réactions de KOTTMANN, dont quatorze effectuées chez des sujets porteurs de goître, note: une réaction normale; trois réactions légèrement retardées; dix réactions retardées.

KRAUSE (31), au contraire, sur neuf cas d'hyperthyroïdie trouve trois fois des réactions douteuses.

SAUNDERS (50) lui aussi, n'a pas toujours obtenu les résultats auxquels il s'attendait. S'il a bien observé en effet des réactions retardées dans 73 cas plus ou moins prononcés d'hyperthyroïdie, il a obtenu également des résultats semblables chez trente-deux sujets en apparence normaux.

ETIENNE, RICHARD, KRALL et CLAUDE (12) comparant entre eux les résultats obtenus par la mesure du quotient respiratoire, du métabolisme basal, la recherche du signe de GÆTSCH et la réaction de KOTTMANN, obtinrent les résultats suivants:

TABLEAU.

TABLEAU XV

Cas	Discordance des quatre épreuves	Concordance des quatre épreuves
2 sujets normaux		2
3 hypothyroïdiens	1	2
3 basedowiens	3	
5 dysendocriniens	2	3

D'autres enfin, LYTTLE et SUTTON (35), SCHUR (53), MATTEI (37), etc., ont obtenus des résultats plus fantaisistes encore.

Nous-même avons effectué des réactions de KOTTMANN chez onze hyperthyroïdiens certains et trois myxœdémateux. Nous avons rassemblé nos résultats dans le tableau suivant :

TABLEAU XVI

	2'	5	10'	15	20'	25'	30'	40'	60'	90'
<i>hyperthyroïdie.</i>										
1				+	+	+	++	++	++	+++
2			+	+	+	++	++	+++	+++	+++
3					+	++	++	++	++	+++
4				+	++	++	++	+++	+++	
5		+	++	++	+++	+++	+++			
6					+	+	+	+	+	++
7		+	+	+	+	+	++	++	+++	+++
8					+	+	++	++	+++	+++
9								+	+	++
10					+	+	++	++	++	++
11		++	++	+++	+++	+++	+++	+++		
<i>Myxœdème.</i>										
1	+	++	+++	+++	++++					
2	++	++	+++	+++	++++					
3		+	+	++	++	+++	+++			

Si donc nous nous basons sur les résultats de nos examens et sur ceux de la majorité des auteurs, nous pouvons conclure à une influence certaine de l'état thyroïdien sur la réaction de KOTTMANN. Il nous était d'ailleurs facile de la mettre en évidence en étudiant, avec de nombreux auteurs, l'action, sur la réaction de KOTTMANN, de la thyroïdectomie, de l'injection et de l'ingestion de thyroxine et d'extrait thyroïdien, et de leur addition *in vitro* au sérum.

Dans une communication à la Société de Biologie (38), nous avons rassemblé les résultats de vingt-et-une réactions de KOTTMANN pratiquées sur sérum additionné d'extrait thyroïdien, et nous avons noté : sept réactions normales, dix réactions retardées.

VIOLATO (66) rapporte des résultats analogues ; il démontre que l'addition d'extrait aqueux de thyroïde à un sérum accélérant (d'hypothyroïdien) retarde la réaction. Ces faits se retrouvent d'ailleurs *in vivo*. Ce même auteur a remarqué, en effet, que chez des cobayes traités avec des extraits thyroïdiens, la réaction apparaissait assez lentement.

Nous avons pu faire semblable constatation en effectuant des recherches chez le lapin avant traitement et huit ou quinze jours après injection quotidienne d'extrait thyroïdien :

TABLEAU XVII

	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70
<i>Avant traitement.</i>										
1		+	+	++	++	+++	+++	+++		
2		+	+	+	++	++	+++	+++		
<i>Après 1 semaine de traitement.</i>										
1'			+	+	+	++	++	++		
2'				+	+	+	++	+++		
<i>À la fin de la 2^{ème} semaine de traitement.</i>										
1''				+	+	+	++	++		
2''				+	+	+	+	+	++	

MOLINENGO (39) confirmait d'ailleurs ces résultats chez l'homme. Il rapporte, en particulier, deux observations (n° 9 et 14) de malades qui présentaient une réaction de KOTTMANN accélérée (trois à six minutes). Or, après traitement thyroïdien de trente à quarante jours, il constata un retard considérable de la réaction (quinze et vingt minutes), en même temps qu'une notable régression des signes cliniques.

L'ingestion enfin, d'extrait thyroïdien est suivie de modifications en tout comparables à celles que nous venous de décrire : nous n'en donnerons comme preuve que les tableaux suivants (tableau 18) que nous empruntons à AGAFONOW et SIMNITZKY (1), (Ces pigeons et lapins absorbèrent de la thyroïde desséchée pendant un minimum de trois semaines). Nous noterons cependant pour mémoire que VAN VESSEM (65), opérant sur la chèvre, n'a pas obtenu des résultats aussi nets.

TABLEAU.

TABLEAU XVIII

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	25	30	40	50
<i>Recherches sur serum de pigeon</i>																	
<i>Sérum Normal.</i>	1	+			++							+++					
	2			+							++		+++				
	3			+							+	++					
	4	+									++		+++				
	5		+								++		+++				
	6	+									++						
	7	+										++					
	8		+								++	+++					
	9	+									++	+++					
	10																
<i>Mourris avec thyroïde desséchée (hypothyroïdisme)</i>	1													+			++
	2													+			
	3													+			+
	4														+		
	5										+			+			++
	6										+			+			++
	7													+		++	
	8					++				+		+		+		+	
	9					++						+		+		+	
	10											+		+		+	
	11											+		+		+	
	12											+		+		+	
	13											+		+		+	
<i>Recherches sur serum de lapin</i>																	
<i>Sérum Normal</i>	1	±								+		++		++	+++		
	2	±			+		++						+++				
<i>Mourris avec thyroïde</i>	1												±	+	++		
	2													±	+	++	
	3											±		+	+	++	
	4											+		+	+	++	
	5				±							+		+	+	++	
	6												+	+	+	++	
	7				±							+		++			
	8				±							+		++			
	9															++	
	10					+							+	±			+
	11												±				+

Les expériences, conduites avec la thyroxine, donnent évidemment des résultats semblables. MANDOWSKY et SCHECHTER (36) dans un cas de myxoedème, obtinrent une amélioration clinique remarquable, confirmée par le laboratoire.

TABLEAU XIX

	5'	10'	20'
1. M. B.: — 20 %.....	++++	++++	++++
2. Après traitement de 14 jours à la thyroxine Roche (3 mmgr.)...	+++	+++	+++
3. Après 3 mois de traitement : M. B. + 13 %	+	++	+++

L'injection intraveineuse de thyroxine, pratiquée par PETERSEN, LEVINSON, DOUBLER et LAIBE (42) chez le chien, n'est pas suivie d'un changement immédiat de la réaction (puisque la première modification ne se voit pas avant quatre à cinq jours); par contre, elle donne un ralentissement de la réaction encore visible après quinze jours, et parfois même trois semaines.

TABLEAU.

TABLEAU XX

	Chien 210 (Thyr. 5 mmgr.)	Chien 220 (Thyr. 8 mmgr.)
Avant	++++	++
30' après	++++	
3 heures		++++
1 jour	++++	++++
2 jours	++++	
3 jours	+	++++
4 jours	o	
5 jours	o	+
6 jours	+	
7 jours		o
9 jours		+
11 jours		+
15 jours		+
18 jours		++
23 jours		+++

M. le Professeur SIMONIN et nous-même (58), étudiant *in vitro* l'action de l'addition de thyroxine « Roche » au sérum, avons eu la surprise de constater sur seize cas, onze réactions accélérées. HAMEL et CHAVAROT (17) avaient, dans les mêmes conditions observé de nombreuses réactions accélérées (beaucoup mêmes étaient instantannées).

Devant cette discordance apparente entre l'effet de l'addition de thyroxine au sérum *in vitro* et celle de l'injection intraveineuse, nous avons pensé qu'il s'agissait là simplement d'une question de pH puisque la thyroxine dont nous nous sommes servis est préparée en milieu potassique et que son pH est voisin de 8.

Nous devons aussi mentionner ici les résultats observés par PETERSEN, LEVINSON, DAUBLER et LAIBE (42) après l'irradiation et le massage de la thyroïde. Dans ces cas, en effet, la réaction de KOTTMANN fut toujours du type hyperthyroïdien: nous en avons la preuve dans le tableau suivant (XXI) qui met en évidence l'action du massage de la thyroïde sur la réaction de KOTTMANN chez les chiens de la région des Grands Lacs, fréquemment porteurs de goîtres.

TABLEAU XXI

Enims	Chien 243.	Chien 245.	Chien 246.	Chien 256.
<i>Avant</i>	-----	-----	-----	-----
	<i>Massage 1^{re}</i>	<i>Massage 2^{re}</i>	<i>Massage 2^{re}</i>	<i>Massage 1^{re}</i>
<i>Après</i>	++++			
1 ^{re}				++++
2 ^{re}			++++	
3 ^{re}	+++			
4 ^{re}		++++		
6 ^{re}			++++	
8 ^h 30'		++++		
1 Jour	++	++++	+++	++++
3 Jours	0	++	<i>Massage 1^{re}</i>	++++
4 ^J		0	0	
5 ^J		<i>Massage 1^{re}</i>		+
6 ^J		0	0	
7 ^J		<i>Massage 1^{re}</i>		0
8 ^J		0		
9 ^J				
10 ^J		0		

On assiste donc, dans ces différents cas, à un retard évident de la réaction de KOTTMANN, mais trois ou quatre jours seulement après le massage de la glande

Ces mêmes auteurs, étudiant l'action de l'irradiation de la région thyroïdienne sur la réaction de KOTTMANN, signalent le cas d'une femme, porteuse d'un petit goitre, nerveuse, qui ne fut pas opérée parce que la réaction de KOTTMANN avait été trouvée normale; or, après deux semaines de traitement par les rayons, la réaction fut nettement retardée.

Des modifications identiques ont été trouvées chez le chien; les voici résumées dans le tableau suivant :

TABLEAU XXII

Temps.	Chien 178	Chien 179	Chien 180	Chien 183	Chien 209
<i>Avant</i>	0	++	+++	++	++++
<i>Irradiation.</i>	3'	3'	3'	3'	10'
30' après.	++	+++	++++	++++	
1"					++++
1".30	+	++++	++	++++	
3".30	+			++++	
5"		0			
6"			+		
7".30				++	
1 Jour				+	++++
2 J					++++
3				0	++++
4					++++
5					++++
6				0	++++
7					
9					+
12					0

L'irradiation thyroïdienne apparaît donc suivie de phénomènes plus complexes que le simple massage. Le premier effet se traduit par une accélération, passagère il est vrai, de la réaction de KOTTMANN. C'est seulement au bout de quelques heures en général, de sept jours dans le cas 209, que la recrudescence de l'activité thyroïdienne se fit sentir, et que la réaction de KOTTMANN se trouva considérablement retardée.

Nous trouvons enfin d'autres preuves de la grande influence du facteur thyroïdien sur la réaction de KOTTMANN dans les variations que l'on peut observer après thyroïdectomie.

Ainsi, VIOLATO (66) observe des réactions plus rapides dans le sérum d'un cobaye thyroïdectomisé que dans celui de ce même cobaye avant l'opération. MOLINENGO (39) rapporte également le fruit de son expérimentation sur des cobayes thyroïdectomisés et des chiens lobectomisés. Voici résumés ses résultats :

TABLEAU.

TABLEAU XXIII

	3	4	6	7	8	9	10	11	12	14
<i>Avant Thyroïdectomie</i>										
1 ^{re} Cob										++
2 ^{me} Cob		++	+++	+++						
3 ^{me} Cob		<i>pas noté le début</i>		<i>Événement</i>	<i>chocolat après 5^h</i>					
1 ^{re} Ch								++	++	+++
3 ^e Ch								++	++	+++
<i>Après thyroïdectomie - R K le lendemain</i>										
1 ^{re} Cob			+	++	+++					
2 ^e	+	++	+++	+++	+++					
5 ^e		+++	+++							
1 ^{re} Ch			+++	+++	+++	+++				
3 ^e Ch				+++	+++	+++				

L'accélération de la réaction de KOTTMANN apparaît ainsi évidente.

Enfin, AGAFONOW et SIMNITZKY (1) opérant chez le pigeon et le lapin, mettaient, eux aussi, bien en vue l'action indiscutable de la thyroïdectomie sur la réaction de KOTTMANN. Leurs résultats sont particulièrement intéressants, car ils effectuèrent leurs réactions de une semaine à un mois et demi après l'intervention :

TABLEAU XXIV

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	25	30
<i>Recherches sur sérum de lapins</i>															
<i>Sérum normal.</i>	1					+			++			+++			
	2							+			++				
	3										+	++			
	4					+					++		+++	+++	
	5						+				++		+++		
	6					+									
	7					+					++				
	8						+					++			
	9					+					++	+++			
	10										++	+++			
<i>Thyroïdectomie.</i>	1			+		++									
	2			+						++			+++		
	3			+						++			+++		
	4			+				++			+++				
	5				+						++	+++			
	6			+		+						++			
	7			+				++			+++				
	8			+			++				++				
	9			+		++									
	10				+					++		+++			
<i>Recherches sur sérum de lapins</i>															
<i>Sérum normal.</i>	1					±					+	++		++	+++
	2					±			+	++			+++		
<i>Thyroïdectomie.</i>	1		±		+			++		+++					
	2		±		+			++		+++					
	3				±					+		++	+++		
	4				±					+	++		+++		
	5				±					+		++	+++		
	6				±				+			++	+++		

Nous relèverons enfin deux des trois observations signalées par PETERSEN et ses collaborateurs (42). Il s'agit des résultats donnés par la réaction de KOTTMANN dans des cas de goître exophtalmique avant et après thyroïdectomie :

TABLEAU XXV

Noms	Dates		Signes cliniques	Réaction de Kottmann
—	—		—	—
Miss B. S....	7-11-21	Avant opération	Très nerveux	0
	18-11-21	Après opération	Amélioré	+++
Miss S. K....	26-11-21	Avant opération	Signes modérés	0
	11- I -22	Après opération	Amélioré	+
	14- I -22		Amélioré	+++

CONCLUSIONS

I. — La réaction de KOTTMANN est en général ralentie dans les cas d'hyperthyroïdie.

Présentent une réaction du type hyperthyroïdien, les individus et animaux :

- a) qui absorbent de la thyroïde,
- b) à qui l'on injecte de la thyroxine ou de l'extrait thyroïdien,
- c) qui subissent une irradiation ou un massage de la glande thyroïde.

II. — La réaction de KOTTMANN est en général accélérée dans les cas d'hypothyroïdie.

Les thyroïdectomisés présentent une réaction du type hypothyroïdien.

II. — Réaction de Kottmann

au cours de divers états physiologiques et pathologiques

A. — RÉACTION DE KOTTMANN ET GROSSESSE

Au cours de la grossesse, au moment de l'accouchement et dans le post-partum, la réaction de KOTTMANN a fait l'objet d'assez nombreuses études. GROSSI (16) étudiant la réaction de KOTTMANN dans une cinquantaine de cas, trouvait, en général, dans les grossesses normales, une réaction retardée : ce qui lui paraît normal, étant donné l'accélération des échanges organiques à cette période, et par conséquent l'hyperfonctionnement thyroïdien. Il convient cependant de faire une réserve puisque cinq fois au cours de la grossesse et cinq fois au moment de l'accouchement, GROSSI s'est trouvé devant des réactions accélérées, sans qu'il y eut des signes d'altération fonctionnelle thyroïdienne.

PETERSEN, DOUBLER, LEVINSON et LAIBI (43) n'ont trouvé au contraire chez les femmes enceintes qu'un petit nombre de réactions légèrement retardées. Les autres étaient normales.

CONCLUSIONS

Il ne semble pas que la grossesse ait une action quelconque sur la réaction de KOTTMANN. Il est probable que les modifications observées sont sous la seule dépendance du fonctionnement thyroïdien.

B. — RÉACTION DE KOTTMANN
ET MALADIES MENTALES

En médecine mentale et nerveuse, la réaction de KOTTMANN peut aussi rendre des services, et nombre d'auteurs l'ont étudiée.

PETERSEN et ses collaborateurs (43) l'ont souvent trouvée retardée chez les nerveux, GROSSI (16) a observé deux fois une accélération nette chez des épileptiques non traités.

ORNSTEIN et CERNANTEANU (41) ont rassemblé leurs conclusions dans un tableau très intéressant que nous reproduisons ici :

TABLEAU XXVI

Maladies	Réaction +	Réaction moyenne	Réaction —
Manie	75 %	17 %	8 %
Mélancolie	42 %	23 %	35 %
D. P.	54 %	23 %	23 %
D. S.	11 %	22 %	66 %
P. G. P.	35 %	15 %	50 %
Myxœdème		25 %	75 %
Hyperthyroïdie	67 %	33 %	
Oligophrénie	62 %	13 %	25 %
Epilepsie	77 %	15 %	8 %

Ils font également remarquer « que la plus grande partie des résultats positifs revient à la manie : ce qui concorde avec la théorie thyroïdienne de cette psychose. » Pour eux, les résultats obtenus dans l'hyperthyroïdie, la mélancolie, la démence précoce

« concordent également avec l'aspect clinique des malades : ce qui n'est pas le cas de l'oligophrénie et de l'épilepsie ».

Or, GROSSI recherchant la réaction de KOTTMANN dans le sérum de deux épileptiques non traités depuis trois mois, trouve deux réactions accélérées : la raison de cette discordance réside probablement dans l'action du brome, que les épileptiques ingèrent si fréquemment, sur la réaction de KOTTMANN.

HAMEL, CHAVAROT et ROYER (18) ont obtenu des résultats un peu différents. Ils confirment, en effet, les premières recherches de MM. HAMEL et MARIE M. MICHEL qui avaient remarqué depuis longtemps une accélération considérable (1'5 à 2') de la réaction de KOTTMANN dans 80 à 90 % des cas de démence précoce.

HAMEL et ses collaborateurs ont constaté que « plus on se rapproche de la forme hébéphrénique en passant par la forme paranoïde, plus la réaction de KOTTMANN diminue ». Au contraire, dans les états maniaques, dépressifs, mélancoliques et dans les formes cycliques de la démence précoce, la réaction de KOTTMANN paraît remonter avec des chiffres normaux ou d'hyperthyroïdie (10 à 30', et parfois même plusieurs heures).

VANELLI (64) décrivant les résultats de ses examens sur 328 sujets, donne les chiffres suivants :

TABLEAU XXVII

	RÉACTION DE KOTTMANN			Temps moyens
	Accélérée	Normale	Retardée	
Démence paranoï- de: 152 cas....	92,76 %	2,63 %	4,61 %	5'26"
Démence hébéphré- nique: 125 cas...	94,40 %	2,40 %	3,20 %	4'48"
Démence catatoni- que: 51 cas.....	96,07 %	3,92 %	0	4'15"

CONCLUSIONS

Nous trouvons donc une certaine unité de vue entre les divers auteurs qui ont étudié la réaction de KOTTMANN en psychiâtrie: c'est là sans contredit un fait important qui confère à cette réaction, dans ce domaine, un intérêt certain.

C) RÉACTION DE KOTTMANN ET SYPHILIS

Au cours de la syphilis, la réaction de KOTTMANN est également l'objet de modifications fréquentes : nous (58) l'avons montré dans une communication à la Société de Biologie. En effet, sur 199 réactions de Kottmann faites dans des conditions techniques identiques, nous en avons isolé 94 où le sérum en cause donnait, concuremment, une réaction de B. W. positive.

De ces 94 échantillons, 61 réalisèrent une réaction de KOTTMANN à début rapide ; la coloration atteignant rapidement sa teinte définitive (15 à 20').

Deux^{des} réactions débutèrent un peu moins vite (10'). Une seule retarda (35').

Ces sérums avaient de multiples origines, provenaient de malades atteints de formes variées de syphilis, à des âges différents de l'infection, les uns au cours de traitement, les autres non encore traités ou en période d'interruption de médications diverses. Chez tous, la réaction de Bordet-Wassermann était positive, encore que d'intensité très variable.

Nous en concluons donc que les sérums de syphilitiques ont une tendance manifeste à se comporter comme des sérums de myxœdémateux ; cette tendance apparaissant indépendante de l'âge, du degré, et de la forme de l'infection.

Nous noterons cependant que PETERSEN et ses collaborateurs (43) ne sont pas d'accord avec nous sur ce point, puisqu'ils ont trouvé la réaction de KOTTMANN normale dans les dix cas de syphilis qu'ils ont étudiés.

D) RÉACTION DE KOTTMANN ET CANCER

Les modifications de la réaction de KOTTMANN sont également intéressantes à suivre dans le cancer. KOTTMANN (28) a spécialement étudié cette question (les chiffres que nous allons donner, ont été obtenus en suivant la première technique de KOTTMANN différente de la nôtre).

Après avoir expérimenté 51 sérums de cancéreux et 108 sérums de contrôle, il pouvait dresser le tableau suivant, bien significatif :

TABLEAU XXVIII

Réactions	51 sérums cancéreux	108 sérums de contrôle
Fortement positive	48	4
Faiblement positive	0	0
Douteuse	1	0
Négative	2	104

Et il présentait de plus une contre-épreuve de valeur ; puisque, sur le sérum de cinq malades opérés de cancer, mais ne présentant pas de récurrence, il observait :

TABLEAU XXIX

Réaction forte	0
Réaction faible	4
Réaction douteuse	1
Réaction négative	0

Deux ans plus tard, en 1922, KOTTMANN (39) publiait une nouvelle étude qui ne manque pas d'intérêt; car les mêmes conclusions en ressortent. Sur le plan expérimental, KOTTMANN montrait, en effet, que si le vieillissement du sérum à l'air est suivi d'une accélération de la réaction, la mise en contact de ce même sérum avec un tissu carcinomateux a, au contraire, pour effet, un retard considérable du début de la réaction.

TABLEAU XXX

Même tissu examiné	Début de la réaction
Dès le prélèvement	90'
Après 16 heures	50'
Après contact de 16 heures avec un tissu cancéreux	180'

Pour bien prouver que ce retard considérable n'était pas dû à la simple présence d'un tissu animal, mais bien à sa qualité de tissu *cancéreux*, KOTTMANN réalisa une série d'expériences en laissant un même sérum au contact de tissus normaux et cancéreux.

TABLEAU.

TABLEAU XXXI

	Début de la Réaction.	
	Sérum + foie normal.	Sérum + foie cancéreux.
1. K. de l'utérus.	1"	5"
2.	2	8"
3. Bacillose.	3	8"
4. Alcoolisme.	2	9"
5. K. œsophage.	1	8"
6. K. larynx.	2	5"
7. Hyperacidité.	3	15"
8. Bacillose.	4	17"
9. K.	1"30'	7"
10. K. du Sein.	2"	10"
11. Artériosclérose.	2"30	16"
12. Bacillose pulmonaire.	3"	18"

L'action qualitative du tissu cancéreux apparaissant donc évidente, KOTTMANN se demanda si la durée de la réaction était fonction de la quantité de tissu employé: il le démontra facilement en mettant au contact d'un même sérum deux quantités différentes de tissu cancéreux.

TABLEAU XXXII

DÉBUT DE LA RÉACTION		
Sérum + foie cancéreux		
	0 gr. 2	0 gr. 1
I.	2 heures	8 heures
2.	3 heures	13 heures
3.	3 heures	15 heures

Si nous rapprochons de ces faits l'observation rapportée par LAUDA (32) d'un sérum de cancéreux, ne présentant aucun signe clinique d'hyperthyroïdie, et cependant une réaction de KOTTMANN nettement retardée, nous pouvons alors conclure que le sérum des cancéreux se comporte comme celui des hyperthyroïdiens.

E) RÉACTION DE KOTTMANN

ET TRAITEMENTS DIVERS

Il nous faut maintenant étudier les modifications de la réaction de KOTTMANN en fonction des traitements médicamenteux suivis par les malades ou infligés aux animaux en expérience.

Un des corps les plus souvent accusés par les auteurs d'influencer la réaction de KOTTMANN, est, sans contredit, le brome.

GROSSI (16) voit la réaction de KOTTMANN devenir positive dans le sérum d'un épileptique après huit jours de traitement. PETERSEN, DAUBLER, LEVINSON et LAIBE (42 et 43) font remarquer que l'ingestion et l'injection de brome retardent la réaction de KOTTMANN comme son addition *in vitro* au sérum. MERKE (38) a observé un retard de la réaction de KOTTMANN chez tous les sujets traités au Sédobrol, et il a toujours vu un rapport étroit entre la vitesse de la réaction et le nombre de tablettes ingérées. Voici, d'ailleurs, ses résultats :

TABLEAU XXXIII

Dose de Sédobrol	Temps de réduction	Teinte après 30'
—	—	—
0 (Contrôle)	10'	Brun-noir
1 tablette	20'	Brun-noir
2 tablettes	35'	Chocolat
3 tablettes	60'	Jaune-brun
4 tablettes	3 heures 30'	Brun clair
5 tablettes	16 heures (réd. incomplète)	Jaune-blanc

Nous-même avons aussi obtenu des résultats semblables en effectuant des réactions de KOTTMANN sur des sérums additionnés d'une ou plusieurs gouttes de solution de bromure de potassium.

TABLEAU XXXIV

		5	10	20	30	40	50	60	80	120	150	180	200
Une goutte de solution de K. br.	1			+	+	+	++	++	++	++	++	++	
	2					+	+	++	++	++	+++	+++	
	3	+	+	+-	++	++	++	++					
	4				+	+	+	+	+	++	++	++	
	5				+	+	+	++	++	++	++	++	
Cinq gouttes de solution de K. br.	1					+	+	+	+	++	++	++	
	2						+	+	++	++	++	++	
	3			+		++	++	++	++	+++	+++	+++	
	4						+	+	+	+	+	+	
	5				+	+	+	++	++	++	++	++	

L'action du brome nous apparaît donc très puissante sur la réaction de KOTTMANN dont la recherche est ainsi inutile chez les sujets qui sont en cours ou qui relèvent de traitement à base de brome.

Il est de nombreux corps qui, ajoutés au sérum, soit *in vitro*- soit *in vivo*, par injection intraveineuse, modifient la réaction de KOTTMANN.

Ainsi DEREVICI (10) injectant de 0 gr. 30 à 0,50 de carbonate de potassium à des chiens, vit, dans la majorité des cas, un ralentissement net de la réaction:

TABEAU XXXV

Circus.	Poids.	Dose Co ² K ²	Avant injection	Après injection.			
				10'	30'	1"	1"30
1	14.54	0.30 c.g	+	++	+++	++	+
2	14.400	0.30	+	+++	++	+	+
3	10.600	0.45	+	++	+	+	+
4	18.900	0.45	+++	+	++	+++	+++
5	22.450	0.50	+	+	+++	++	+
6	19.900	0.50	+	+++	++	+	+++
7	13.770	0.30	0	++	+	+	÷
8	20.500	0.50	+	+++	++	+++	+÷
9	21.500	0.50	+	+++	++	++	++
10	16.	0.30	0	+	0	0	0

Ce même auteur avait mentionné, dans un travail antérieur, un effet contraire du chlorure de calcium.

Nous rappellerons aussi les faits que nous avons signalés au chapitre premier sur l'action accélératrice de l'eau ou d'un excès de nitrate d'argent dans le sérum, tandis au contraire qu'un excès d'iodure de potassium retarde la réaction « de dix minutes environ pour un excès de 0,1 cc. », disent HAMEL et CHAVAROT (17).

Il faut noter également l'accélération, légère, il est vrai, que nous avons observée douze fois sur dix-neuf en additionnant de l'extrait splénique à des sérums; les retards légers également observés par PETERSEN et ses collaborateurs (42) chez des sujets présentant

une nécrose chloroformique du foie ou en état de frayer, ou ayant subi une irradiation de la région hépatique.

Ils observaient également un retard léger et passager chez des animaux après :

Ingestion de trypsine ;

Ingestion ou injection de peptone ;

Injection de colibacilles ;

Exercices longs et fatigants ;

Hémorragies abondantes et répétées.

Il convient aussi de citer les résultats obtenus par MANDOWSKY et SCHECHTER (36) en injectant à des lapins de l'adrénaline (0,8 cc. sous-cutané) ou de l'acétylcholine (0,1 cc.).

TABLEAU XXXVI

		5'	10'	15'	20'	25'	30'	40'	50'
<i>Avant</i> {	1		±	• +	++	+++			
	2			+	++	++	+++		
<i>Après</i> {	1			±		+	+	+	++
	2					+	+	+	++

Ces auteurs obtenaient d'ailleurs des résultats semblables avec le Gynergène, l'atropine, l'insuline.

Avec la pilocarpine (1/2 cc. à 1 %), au contraire, AGAFONOW et SIMNITZKY (1) ont observé une accélération assez nette (résultats lus 24 à 36 heures après l'injection de pilocarpine chez le chat) :

TABLEAU XXXVII

	10'	20'	35'	50'	60'	70'	80'	90'
I { <i>Normal</i>					+		+	+
{ <i>après injection</i>			+	+	+		+	+
II { <i>Normal</i>					+		+	+
{ <i>après injection</i>					+		+	+

Pensant qu'il s'agissait là de modifications en rapport direct avec la sudation et les variations de concentration des colloïdes du sang qui s'ensuivent, ces auteurs étudièrent alors chez le chat l'influence d'une injection intraveineuse de 100 cc. de solution physiologique. La réaction de KOTTMANN, pratiquée avant l'injection, et une deuxième fois cinq minutes après, a donné les résultats suivants:

TABLEAU XXXVIII

Substance employée.	Avant injection.		60' après injection	
	Valeur de la R K en			
	10'	20'	40'	20'
Adrenaline { ¹	++++	++++	++	+++
{ ²	++++	++++	++	+++
Acetylcholine { ¹	+++	++++	+	++
{ ²	+++	++++	+	++

Il apparaît donc clairement que la « dilution du sang » joue un rôle important dans la réaction de KOTTMANN: la preuve en est facile à donner. Nous avons, dans ce but, repris les expériences d'AGAFO-
NOW, mais en usant non plus de gomme arabique, mais d'une solution saturée d'huile de cèdre dans

l'alcool. En partant de cette solution, nous avons réalisé des suspensions colloïdales de concentrations variables, dont nous avons ajouté une goutte à quelques sérums. Comme AGAFONOW nous avons dû constater que la réaction était toujours plus rapide avec les suspensions concentrées qu'avec les faibles.

De cet ensemble de faits, il ressort donc que la concentration en colloïdes du sérum sanguin exerce une influence considérable sur la réaction de KOTTMANN.

Nous signalerons enfin, pour terminer, les travaux de KOTTMANN (29) sur l'action des vitamines et des extraits d'organe sur sa réaction.

KOTTMANN prétend, en effet, que l'addition de vitamines au sérum provoque des modifications importantes de la réaction, et il étaye son opinion sur tout un ensemble de recherches que nous schématisons ainsi :

TABLEAU XXXIX

	Début de la Réaction	
	à 18° de la chambre.	Après cuisson
Sérum pur	60'	
— + 0.5 carotte	210'	65
— + 0.5 ———— saler.	435	
— + 0.5 extrait de carotte salée	390	10
— + 0.5 lait	150'	145
— + 0.5 chaux.	150	75
+ 0.01 Mergen (préparation à base de vitamines)	120'	
Sérum pur	45	
— + vin blanc	75	

Il apparaît donc que l'addition au sérum de corps renfermant une notable proportion de vitamines est suivie d'un retard considérable et constant du début de la réaction.

L'addition de ces mêmes corps au sérum après cuisson laissant en général à peu près invariable le temps de la réaction, KOTTMANN conclut à l'existence de corps thermolabiles, sauf dans le lait qui en contiendrait de thermostabiles.

On peut obtenir des effets analogues en additionnant au sérum des extraits d'organes divers: voici les chiffres que donnait KOTTMANN :

TABLEAUX XL ET XLI

	Début de la Réaction	
	Extraits frais d'organes	Extraits alcooliques concentrés
Sérum + 0.5 alcool absolu.	25'	20
+ 0.5 extrait de cœur.	60'	105
+ 0.5 foie.	60'	75'
+ 0.5 testicule	50'	120'
+ 0.5 thymus	75'	60'

	Début de la Réaction.			
	Extraits d'organes saignés et cuits dans eau distillée		Organes frais lavés.	
	Avec fer	Sans fer	Frais	Cuits
Sérum pur.	45	35'	40'	
— + 0.1 cœur veau.	150'	35'	105'	55'
— + 0.1 foie veau.	105'	35'	155	45'
— + 0.1 testicule mouliné	240'	30'	60'	30
— + 0.1 thymus veau.	150'	30'	120'	60'

Ce dernier tableau montre de façon évidente l'inactivité totale des extraits d'organs cuits, en l'absence de fer, sur la réaction de KOTTMANN.

Nous signalerons enfin les études de KOTTMANN sur sérums frais, et sérums inactivés, en les portant pendant une heure à 55°, et sérums réactivés par une addition de vitamines (0,5 de carottes).

TABLEAU XLII

	Sérum actif			Sérum inactivé.		
	<i>Sérums</i>	<i>Après 16"</i>	<i>insensibilité</i>	<i>Sérums</i>	<i>Après 16"</i>	<i>insensibilité</i>
<i>Cancer sein.</i>	75'	30'	70'	45'	30'	120'
<i>— d — pancréas.</i>		45'	80'	30'	30'	135'
<i>Goitre.</i>	80'	45'	120'	30'	30'	210'
<i>Goitre.</i>	90'	45'	120'	45'	30'	215'
<i>Insuffisance Mitrale.</i>		45'	120'	60'	30'	215'

Le sérum inactivé, frais ou vieilli, paraît donner ainsi des réactions accélérées. Mais il semble bien que, dans ce cas, nous soyons en droit de faire état des constatations que nous avons mentionnées plus haut sur l'influence de la température du sérum sur la réaction de KOTTMANN.

CHAPITRE IV

VALEUR ET UTILITÉ

Si nous passons en revue les opinions des divers auteurs sur la valeur et l'utilité de la réaction de KOTTMANN, nous sommes obligés d'enregistrer des opinions aussi nombreuses que variées.

La réaction de KOTTMANN est-elle un test certain de fonctionnement thyroïdien? Tel est, au fond, le principal problème. Or, nous trouvons deux groupes de réponses opposées.

Certains auteurs, en effet, dénie toute signification à la réaction de KOTTMANN, et déclarent nettement qu'elle n'a pas les qualités nécessaires pour assurer un diagnostic ferme de dysfonctionnement thyroïdien: c'est le cas de TOWBIN (61) SCHERESCHEWSKY et DMITRIJEW (51), KATAYAMA (21). Pour MOLINENGO (39), la réaction de KOTTMANN serait peu pratique et sa valeur discutable: elle ne permettrait pas de juger de l'activité thyroïdienne, car elle ne serait sous la dépendance que d'une partie des composants de la sécrétion thyroïdienne. MOLINENGO est, de plus, formel sur la nécessité qu'il y a à ne pas surseoir à une intervention dont les signes cliniques ont posé l'indication, sous prétexte que la

réaction de KOTTMANN ne met pas en évidence un dysfonctionnement thyroïdien grave.

D'après VAN VESSEM (65), la valeur de la réaction de KOTTMANN, comme mesure de l'activité thyroïdienne serait minime.

AGAFONOFF et SIMNITZKY (1) prétendent que la réaction de KOTTMANN n'est pas spécifique de l'hormone thyroïdienne. On ne peut, avec elle seule, étudier l'état de la thyroïde. Elle serait cependant capable d'aider à suivre le cours de la maladie, à juger des effets d'une thérapeutique, et à présumer de l'avenir fonctionnel de la glande.

SCHUR (53), KRAUSE (31), LYTTLE et SUTTON (35), MATTEI (37), estiment cette réaction imprécise et inconstante.

ETIENNE, RICHARD, KRALL et CLAUDE (12), confrontant les résultats obtenus par la réaction de KOTTMANN, la détermination du métabolisme basal et l'épreuve de « GOETSCH » concluent en affirmant que la « réaction de KOTTMANN est infidèle et donne dans différents états endocriniens et dans des cas de dysthyroïdie, des résultats tellement incertains qu'on ne peut pas la regarder comme sûre ».

Un autre groupe d'auteurs sont, au contraire, d'un avis tout à fait opposé.

TREBINSKY (67), LAWSKI (34) accordent à la réaction de KOTTMANN un sens certain. Pour ce dernier même, la réaction de KOTTMANN « donne de bons résultats dans l'hyper- et l'hypo- fonctionnement de la thyroïde », et « surtout rend possible la détermination de petits troubles cliniquement inappa-

rents ». « Elle est utile au diagnostic des maladies pluriglandulaires en confirmant la participation du corps thyroïde ».

PETERSEN, DOUBLER, LEVINSON et LAIBE (43) voient dans la réaction de KOTTMANN un « test simple », « rapide », « d'un intérêt clinique considérable ». Elle constituerait un « précieux index d'activité thyroïdienne ».

KRAMER (30), KILDUFFE (23), la considèrent comme un « test de valeur », plus simple que la mesure du métabolisme basal.

KOTTMANN, il est vrai, allait beaucoup plus loin encore puisque pour lui « la réaction n'est pas seulement un critère de dysfonctionnements thyroïdiens extrêmes — hypo- et hyper-thyroïdiens —; elle renseigne aussi sur des états de dysfonctionnements moins marqués et n'ayant pas encore de manifestations cliniques ».

FANTON (14), tout en n'admettant pas la spécificité de la réaction, admet qu'elle puisse être utilisée comme précieux signe de diagnostic dans de nombreux états suspects de dysfonctionnement thyroïdien.

HEREDIA (19) en une série de recherches pratiquées simultanément par la réaction de KOTTMANN et le métabolisme basal, a pu relever un parallélisme très poussé entre les deux épreuves, et mettre en évidence les avantages relatifs de la première méthode à cause de sa simplicité qui la rend pratique.

De CASTRO (8) enfin, admet que la réaction de KOTTMANN reflète directement les altérations fonc-

tionnelles de la thyroïde et qu'elle représente, dans les dysthyroïdies, un indice des modifications de l'activité thyroïdienne. Il a, de plus, noté — ce que du reste KOTTMANN avait déjà soutenu — que la réaction de KOTTMANN permettrait de différencier les caractères histologiques de l'hypertrophie thyroïdienne.

Or, MOLINENGO (39) n'a pas trouvé de tels résultats aussi précis. Il a examiné, en effet, 16 cas de goîtres et a obtenu les résultats suivants:

4 goîtres parenchymateux kystiques: deux réactions de KOTTMANN accélérées, deux réactions de KOTTMANN normales.

3 goîtres kystiques: une réaction de KOTTMANN normale; deux réactions de KOTTMANN retardées.

8 goîtres parenchymateux: cinq réactions de KOTTMANN accélérées; deux réactions de KOTTMANN normales; une réaction de KOTTMANN retardée.

1 adénocarcinome: une réaction de KOTTMANN accélérée.

En ce qui concerne la grossesse, il semble, jusqu'à présent, difficile de ne pas rapporter les résultats de la réaction de KOTTMANN aux modifications de la thyroïde qui ne manquent pas de se produire. En effet, si MOLINENGO (39) a souvent remarqué des réactions de KOTTMANN retardées au cours de la grossesse ou au moment de l'accouchement, c'est qu'il y avait, le plus souvent, concomitance de troubles thyroïdiens bien nets. Dans le cas où la thyroïde paraissait normale, MOLINENGO ne nota pas, en général, de variations sensibles de la réaction.

Au cours de l'accouchement et dans les premiers jours du post-partum, quelques auteurs ont observé, au contraire, des réactions accélérées. PIGHINI, MATTEI (44) en ont donné une explication qui, si elle n'est pas certaine, n'en est pas moins vraisemblable. Se basant, en effet, sur le fait que la réaction de KOTTMANN est fréquemment accélérée dans le sérum d'individus soumis à l'ingestion d'huile d'olive cholestérinée ou d'huile d'olive pure, ils pensent que l'accélération passagère de la réaction de KOTTMANN (retardée auparavant, et vers les cinquième et dixième jours de post-partum), au moment de l'accouchement, est en rapport avec l'injection fréquente d'huile camphrée.

Dans les maladies mentales, il semble, malgré quelques divergences, que la réaction de KOTTMANN puisse rendre des services. HAMEL, CHAVAROT et ROYER (18) l'estiment d'une « certaine utilité, particulièrement dans les psychoses hallucinatoires délirantes et la démence précoce ». Ils la recherchent « systématiquement à l'Asile de Maréville chez les malades d'aspect dysendocrinien et chez les déments précoces ».

CONCLUSIONS

Malgré les nombreux désaccords qui, sur tous les points étudiés au cours de cette thèse, opposent les auteurs entre eux, il nous faut cependant tirer des conclusions:

I. — MÉCANISME

La réaction de KOTTMANN ne paraît pas traduire la présence de la sécrétion thyroïdienne dans le sang. En effet:

a) *In vivo*: chez le chien et le lapin, l'injection de thyroxine ou d'extrait thyroïdien n'est pas immédiatement suivie d'un changement de la réaction. Il s'écoule régulièrement une période de quelques jours avant que l'effet de l'injection n'apparaisse dans le sérum.

b) En clinique: l'injection de thyroxine n'est également suivie d'effets apparents qu'après un délai de quelques jours.

Nous pensons donc que la réaction de KOTTMANN ne fait que traduire des modifications dans le métabolisme des tissus, et en particulier celles qui sont sous la dépendance du corps thyroïde.

II. — TECHNIQUE

La réaction de KOTTMANN est extrêmement sensible. Des erreurs, même minimales, peuvent en faire varier considérablement les résultats; aussi faut-il appliquer une technique minutieuse, toujours constante au cours des différents examens.

Si l'on veut laisser à cette réaction son caractère pratique, il faut abandonner les précautions qui rendraient son usage trop compliqué. C'est ainsi que, pour ne pas travailler sous huile de paraffine, nous nous sommes astreints à examiner tous nos sérums de cinq à sept heures après la prise de sang.

Il faut enfin signaler que, malgré de grands soins, nous n'avons pas pu pratiquer la réception de KOTTMANN en grandes séries, et que, pour obtenir des résultats valables, nous avons été obligés de faire sur un même sérum plusieurs réactions dont nous avons pris la moyenne. Quand les résultats obtenus avec un même sérum étaient par trop différents, nous n'en tenions pas compte.

III. — VALEUR ET UTILITÉ

Comme nous l'avons dit lors de la revue générale rapide que nous avons faite au chapitre IV, il faut étudier la valeur et l'utilité de la réaction de KOTTMANN sous des angles un peu différents suivant qu'on voit en elle un test thyroïdien ou non. Quelque idée que l'on se fasse du mécanisme de cette réaction, un certain nombre de faits restent cependant constants :

1° Bien que la réaction de KOTTMANN ne paraisse pas être spécifique de l'état de la thyroïde, il n'en reste pas moins vrai qu'en pratique, aucune maladie ne se traduit par des modifications sérologiques capables d'autant influencer la réaction de KOTTMANN que les troubles du fonctionnement thyroïdien.

2° Dans les maladies mentales, il semble exister des modifications assez stables de la réaction de KOTTMANN qui présente ainsi un intérêt certain.

3° Pour pouvoir tenir compte des renseignements fournis par la réaction de KOTTMANN, il est nécessaire d'en bien posséder, par une longue pratique, la technique minutieuse, et de douter systématiquement de tous les résultats obtenus dans le sérum d'individus en cours de traitements médicamenteux.

VU:

Nancy, le 9 Mars 1911.

Le Président de Thèse,

M. PERRIN.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 9 Mars 1935.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 12 Mars 1935.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGAFONOW (T.-O.) et SIMNITZKY (W.-S.). — Die Bedeutung der R. K. für die Bestimmung der Schilddrüsenfunktion experimentel untersucht. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*, 1931, v. 80, p. 75-85.
2. BERRI (P.). — Reazione di Kottmann ed attività tiroidea. *Rinnovamenti Medici*, 1928, n° 4.
3. BOFFACIN (D.). — La reazione di Kottmann nei bambini. *Riv. di Clinica Pediatrica*, avril 1926, fasc. 4.
4. CABITTO (L.). — La reazione fotosierochromatica di K. nelle psicosi. *Note e riviste di psichiatria*, 1930, v. 18, p. 61-77.
5. CALZAVARA (G.). — Contributo allo studio delle areazioni di K. nella epilessia. *Note e riviste di psichiatria*, 1931, v. 60, p. 447-458.
6. CESANA. — Sulla viscosità del siero di sangue. *Arch. Fisiol.*, p. 340, XXVI.
7. DALLERA (N.). — Sulla diagnosi sierologica delle gravidanze col metodo di Kottmann. *Folia Gynaecologica*, 1926, p. 177, 210.
8. CASTRO (U. de). — a) Condizioni fisico-biologiche e determinismo della Réaction di Kottmann. *Endocrinologia e patologia costituzionale*, 1926, juin.
9. — b) *Atti d. reale accad. naz. dei Lincei rendicanti*, 1926, v. 3, p. 159.
10. DEREVICI (H.). — La réaction de Kottmann chez les animaux injectés avec le carbonate de potassium. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1928, p. 1184.

11. DURANDO (P.). — La R. K. ed il suo rapport nelle psichosi. *Giornale di psichiatria clinica e tecnica manicomiale*, 1930, v. 58, p. 301-314.
12. ETIENNE, RICHARD, KRALL et CLAUDE. — a) A propos d'un nouveau test thyroïdien: la réaction de Kottmann. *Revue française d'Endocrinologie*, 1926, v. 4, p. 175.
13. — b) Réaction de Kottmann, tests biologiques et métabolisme basal. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1926, février.
14. FANTON. — Ricerche operimentali sul meccanismo di produzioni e sulla specifita delle reazioni stessa. *Clinica Pediatrica*, mars 1927, v. 9.
15. GOETSCH (E.). — *Pensylvania Medical Journal*, 1920, vol. 33, p. 431.
16. GROSSI (G.). — Ricerche sul comportamento della reazione di Kottmann in gravidanza ed in puerperio. *Annali di ostetricia e ginecologia*, 1929, v. 51, p. 1125-1141.
17. HAMEL (S.) et CHAVAROT (M.). — Quelques réflexions au sujet de la réaction de Kottmann. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1934, v. CXV, p. 1450.
18. HAMEL (S.), CHAVAROT (M.) et ROYER (P.). — La réaction de Kottmann dans la psychose hallucinatoire chronique. *Annales de la Société Médico-Psychologique*, mai 1934, p. 762.
19. HEREDIA. — ???
20. KASANINN (J.) et KNAPP (E.). — External factors causing variable results in the K. R. *Archives of Internal Medicine*, 1926, v. 38, p. 128-135.
21. KATAYAMA (I.). — Diagnostic value of the K. R. in thyroid dysfunctions. *American Journal of the Medical Sciences*, 1926, v. 172, p. 84-96.
22. KAY (N.-E.-A.). — Study of one hundred Cases Diagnosed as hyperthyroidism. *Journal of American Medical Association*, 1922, v. 79, p. 2149.

23. KILDUFFE (R.-A.). — The K. R. for Thyroïd activity. *The Journal of Laboratory and clinical Medicine*, 1924, v. 9, p. 796.
24. KILLIAN (J.-A.). — Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine, 1919-20, v. 17, p. 91.
25. KOTTMANN. — Korrespondenzblätter für Schweizerische Aerzte, 1917, n^{os} 20, 29, 31; 1918, n^o 10; 1919, n^o 14.
26. — *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1920, v. 50, p. 604. Kolloïdochemische Untersuchungen über Schidrüsen Problem.
27. — Id., 1920, v. 50, p. 644-651.
28. — Id., 1920, p. 1060-1064. Beziehungen zwischen Blut und Organen.
29. — Id., 1922, p. 695. Ueber biologische aktivatoren.
30. KRAMER. — The K. R. in thyroïd dysfunction. *American Journal of the Medical Sciences*, 1925, v. 170, p. 75.
31. KRAUSE. — Contribution à l'étude du tonus du système végétatif au cours de l'hyperthyroïse. Société de Médecine des Hôpitaux de Paris, 22 janvier 1926.
32. LAUDA. — a) Zur Kottmanschen Iodsilbermethode. *Zeitschrift für Immunitätsforschung*, 1921, Bd. 4, Hf. 5.
33. — b) *Zeitschrift für inn. med. exop. therap.*, 1922, n^o 34, p. 455.
23. LAWSKI. — *Ter. Arch.*, 1927, vol. 5.
35. LITTLE et SUTTON. — Preliminary report on the K. R. in children. *American Journal of Diseases of Children*, 1923, n^o 26, p. 279.
36. MANDOWSKY et SCHECHTER. — K. R. und Morbus Basedow. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medicine*, 1923, v. 91, p. 562-564.
37. MATTEI (G.). — La reazioni di Kottmann in bambini distiroidei, neuro psicopatici. *La clinica Pediatrica*, 1926, n^o 8, p. 280-297.

38. MERKE (F.). — Ueber photographischen Bromnachweis im Blutserum. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1921, v. 51, p. 200.
39. MOLINENGO (L.). — Osservazioni sperimentali e cliniche sulla reazione di Kottmann. *Minerva Medica*, 17 mars 1929.
40. MORSE (S.) et FITSCH (C.-M.). — The K. R. for thyroïd activity. Carbon dioxide in the tested serum. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1923, vol. 8, p. 692.
41. ORNSTEIN et CERNANTZEANU. — La réaction de Kottmann chez les aliénés. *Archives internationales de Neurologie*, décembre 1926, p. 177-179.
42. PETERSEN, DAUBLER, LEVINSON et LAIBE. — a) Studies of the K. R. for thyroïd activity. *Archives of Internal Medecin*, 1922, v. 30, p. 386.
43. b) The K. R. for Thyroïd activity. *Journal of the American Medical Association*, 1922, v. 73, p. 1022-1023.
44. PIGINI-MATTEI. — Modificazioni delle reazione di Kottmann nel siero in seguito al trattamento con lio di oliva. *Biochimica e terapia Sperimentale*, 1925, n° 6.
45. RAPHAEL (T.-E.) et SMITH (G.-I.). — The K. R. as applied to psychiatric cases. *American Journal of Psychiatry*, 1924, v. 4, p. 161.
46. RICCITELLI (L.) et CIUFFINI (B.). — a) Ricerche cliniche sub valore della reazione del Kottmann nei vari sieri umani. *Bollettino di Acad. med. di Perugia*, 1925, n. 4, p. 14-20.
47. b) *La Diagnosi*, 1926.
48. RICCIUTI (G.). — Reazione di Kottmann e metabolismo basale in alcuni casi di gozzo. *Gazzetta internazionale medico-chirurgica*, 1930, v. 38, p. 228.
49. RIETTI. — *Il policlinico*, 1924.
50. SAUNDERS (A.-M.). — The K. R. in the insane. *Journal of laboratory and clinical Medicine*, 1924, vol. 9, p. 401.

51. SCHERESCHEWSKY et DMITRIJEWA. — *Westn. endocrinol.*, 1929, n° 1.
52. SCHMIDT (E.-O.). — Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, 1921, vol. 33.
53. SCHUR. — Zur Bewertung der Kottmanschen Photo-reaktion als Funktionsprüfung der Schilddrüsen. *Zeitschrift für Konstitutionslehre*, 9, 3,4, p. 412, 1923.
54. SCILLAG (A.). — *Pflügers Archiv. für die Gesamte Physiologie*, 1924, v. 202, p. 588.
55. SCHIMM (P.-A.). — a) The K. R. test, with report of cases. *United States Veterans Bureau Medical Bulletin*, 1926, v. 2, p. 857-860.
56. — b) Standardization of K. test with description of apparatus. *Id.*, 1928, vol. 4, p. 856-858.
57. SIMONIN (P.) et HELLUY (J.-R.). — a) De l'influence des sérums de syphilitiques sur la réaction de Kottmann. *C. R. de la Société de Biologie*.
58. — b) Action de l'addition, *in vitro*, au sérum, d'extrait thyroïdien et de thyroxine sur la réaction de Kottmann.
59. SOLOVTZOVA. — K. R. in differential serodiagnosis. *Vrachnaya Gazetta*, 12 décembre 1928, p. 1639.
60. SPIRITO (F.). — Lo stato delle tiroide in gravidanza. *Arch. ital. di Ostetricia e Ginecologia*, 17^e année.
61. TOWBIN. — *Westh. Endocrinol.*, 1929, n° 1.
62. TREBINSKY (D.-W.). — Technic of K. R. *Klinicheskaya meditsina*, 1930, v. 8, p. 554-560.
63. TROITZKAIA (A.-B.). — Funktionelle Veränderung der Schilddrüse bei florider sekundärer Syphilis nach der K. R. *Dermatologische Wochenschrift*, 1933, vol. 96, p. 709-715.
64. VANELLI (A.). — La funzionalita tiroidea negli scizofrenici sicercata con la réaction di Kottmann. *Schizofrenie*, 1923, v. 2, p. 43-58.

65. VESSEM (Van P.). — Einige Bemerkungen über die Zuverlässigkeit von K. R. auf Schilddrüsenwirkung. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1930, v. 11, p. 413-417.
66. VIOLATO. — Ricerche sperimentali sulla determinazione della attività tiroidea per mezzo delle reazioni fotosierocromatica di Kottmann. *Il Morgagni*, 20 mars 1927, p. 441-445.
67. WALDER (E.). — *The Journal of Organotherapy*, 1930, v. 14, p. 10-14.
68. WALDER (E.). — Ein Beitrag zur K. R. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, 1926, vol. 39, p. 626.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
PRÉFACE	7
INTRODUCTION	10
CHAPITRE PREMIER. — <i>Mécanisme de la réaction de Kottmann</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Technique</i>	21
I. Description	21
II. Discussion	24
A) Matériel	25
B) Sérum	26
a) Etat de jeûne préalable.....	26
b) Prise de sang.....	26
c) Centrifugation ou décantation.....	27
d) Age du sang et du sérum.....	29
e) Aération	33
f) Réaction de Kottmann et pH.....	37
g) Température du sérum.....	39
h) Conservation du sérum à l'obscurité..	42
i) Quantité de sérum à employer.....	43
C) Réactifs	44
a) Préparation et dosage.....	44
b) Ordre d'emploi	45
D) Source lumineuse	47

	Pages
E) Lecture des résultats	49
a) Principe	49
b) Mode de notation.....	50
c) Echelle colorimétrique	52
F) De l'utilité d'une chambre noire.....	57
Résultats	59
CHAPITRE III	61
I. Réaction de Kottmann et activité thyroïdienne..	62
Effets de l'extrait thyroïdien.....	65
Addition <i>in vitro</i>	65
Ingestion	66
Injection	67
Effets de la thyroxine	69
Injection	69
Addition <i>in vitro</i>	70
Effet du massage de la thyroïde.....	71
Effets de l'irradiation de la thyroïde.....	72
Effets de la thyroïdectomie.....	74
Conclusions	76
II. Réaction de Kottmann au cours de divers états physiologiques et pathologiques.....	77
1° Réaction de Kottmann et grossesse.....	77
2° Réaction de Kottmann et maladies men- tales	78
3° Réaction de Kottmann et syphilis.....	81
4° Réaction de Kottmann et cancer.....	82
5° Réaction de Kottmann et traitements di- vers	86
CHAPITRE IV. — Valeur et utilité de la réaction de Kottmann	95
CONCLUSIONS	101
BIBLIOGRAPHIE	105



